

**JULIENNE ANGELA RAMIRES DE CARVALHO**

**AVALIAÇÃO AUXOLÓGICA E REAVALIAÇÃO DO EIXO GH-IGF-1 EM  
PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA, APÓS O TÉRMINO  
DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor  
de Ciências da Saúde, Universidade Federal  
do Paraná, como requisito parcial à obtenção  
do Título de Doutor em Saúde da Criança e do  
Adolescente, com área de concentração em  
Endocrinologia Pediátrica.**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho**

**CURITIBA**

**2006**

*Dedico este trabalho:*

*Aos meus pais, Ângelo e Luzia,  
que me ensinaram a sonhar e  
a lutar por meus ideais.*

*Ao Fábio, pelo apoio incondicional  
e carinho nos momentos difíceis.*

*Às minhas filhas, Ana Luiza e Fernanda,  
pela alegria que trazem à minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

A despeito de todo meu empenho e dedicação, a realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração de muitas pessoas: familiares queridos, amigos inestimáveis e excelentes profissionais.

Ao meu orientador, também amigo, Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, agradeço a confiança em mim depositada, o incentivo nos momentos difíceis, a serenidade e a garra com que me ajudou a vencer os obstáculos desta jornada.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, por seus ensinamentos, fundamentais para a minha formação profissional. Vale lembrar que este estudo só foi possível graças à sua história de dedicação à Endocrinologia Pediátrica.

À Professora Dr.<sup>a</sup> Mônica Nunes Lima Cat, Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela seriedade e competência com que ajudou a solucionar as questões financeiras deste projeto. Também pela realização da etapa de qualificação.

À Professora Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina Boguszewski, pelo fornecimento do material que permitiu a conversão dos valores de GH e pelo empenho na realização da etapa de qualificação.

Ao Departamento de Pediatria e a todos os seus Professores, pela contribuição para minha formação profissional.

Ao Professor Dr. César Luiz Boguszewski, por disponibilizar a Biblioteca do SEMPR.

À assistente social Francisca de Lara, pelo empenho na convocação dos pacientes.

À equipe de enfermagem da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Maria de Lourdes Petry, Dirce Yoshiko Mifugy, Mariângela dos Reis Siqueira e Terezinha de Freitas Oliveira, pela amizade e auxílio na realização da coleta de sangue.

Às secretárias da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Vera Lúcia Dias, Anita Kochla Santos, Marli e Marília das Graças Américo Cortez pela presteza, e, em especial, à Neusa Maria Jeremias Luz, pela ajuda na convocação dos pacientes e em tantas outras situações.

Ao colega Dr. Cláudio de Lacerda, pelo auxílio na identificação das amostras.

Ao Dr. Alexandre Menna Barreto Cordeiro, pela colaboração na revisão dos resultados do megateste.

Aos demais colegas e amigos da UEP, funcionários, médicos, professores, médicos residentes e pós-graduandos, pelo convívio agradável nos últimos quatro anos.

À bioquímica Flávia Kazumi Shibata, pelo cuidado na realização dos exames laboratoriais.

À Dr.<sup>a</sup> Gabriela de Carvalho Kraemer, pela maneira gentil e eficiente que realizou a cobertura do meu sobreaviso hospitalar.

À secretária do SEMPR, Elisabete Konfidia Coelho, pela ajuda na convocação dos pacientes.

À secretária do Programa de Pós-Graduação, Clara Lara de Freitas, por sua eficiência.

À Antônia Schwinden, pela revisão cuidadosa do texto.

À Léia Rachel Castellar, pela editoração.

Ao laboratório Roche, pela doação das tiras para o glicosímetro.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pelo aprendizado.

Aos meus familiares, pela paciência, incentivo e apoio durante toda a caminhada.

*A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la  
por nós mesmos, depois de uma viagem que  
ninguém nos pode poupar ou fazer por nós.*

Marcel Proust

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS .....</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xiv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1 DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA.....	3
2.1.1 Etiologia .....	3
2.1.2 Apresentação Clínica.....	4
2.1.3 Diagnóstico .....	5
2.1.3.1 Avaliação clínica e auxológica .....	5
2.1.3.2 Avaliação hormonal.....	7
2.1.3.2.1 Dosagem de GH .....	7
2.1.3.2.2 Dosagem de IGF-1 e IGFBP-3.....	9
2.1.3.3 Avaliação radiológica .....	12
2.1.3.4 Avaliação genética .....	13
2.1.4 Tratamento .....	14
2.1.5 Estatura Final.....	17
2.2 DEFICIÊNCIA DE GH NO ADULTO .....	22
2.2.1 Características Clínicas .....	22
2.2.2 Diagnóstico .....	24
2.3 PERÍODO DE TRANSIÇÃO .....	27
2.3.1 Definição.....	27
2.3.2 Papel do GH .....	28
2.3.3 Reavaliação do Eixo GH-IGF-1 .....	30

2.3.4	Outras Reavaliações .....	32
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
3.1	PACIENTES .....	33
3.1.1	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão .....	33
3.2	DADOS COLETADOS.....	34
3.2.1	Prontuário Médico.....	34
3.2.2	Avaliação Clínica .....	36
3.2.3	Avaliação Laboratorial .....	36
3.2.3.1	Teste de tolerância à insulina.....	36
3.2.3.2	Outras dosagens hormonais .....	37
3.2.3.3	Dosagens laboratoriais.....	37
3.2.3.4	Outros exames considerados.....	38
3.2.3.5	Pacientes sem reposição hormonal .....	38
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
4.1	DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA ANTES DO TRATAMENTO COM RhGH.....	40
4.2	DADOS REFERENTES AO TRATAMENTO.....	41
4.3	AVALIAÇÃO ATUAL.....	47
4.4	DADOS LABORATORIAIS.....	54
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>62</b>
5.1	AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA.....	62
5.2	AVALIAÇÃO PROSPECTIVA.....	67
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>78</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>79</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>93</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>113</b>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	IDADE CRONOLÓGICA DE INÍCIO DE PUBERDADE ESPONTÂNEA OU INDUZIDA EM MENINOS E MENINAS.....	42
TABELA 2	ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO ANO, SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO PARA MENINOS E MENINAS.....	43
TABELA 3	VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (VC) PRÉ-TRATAMENTO, NO PRIMEIRO E SEGUNDO ANO DE TRATAMENTO.....	45
TABELA 4	ESCORES-Z DO IMC NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO .....	46
TABELA 5	EA, ESCORE-Z DA EA, ESTATURA ATUAL E ESCORE-Z DA ESTATURA ATUAL .....	48
TABELA 6	DIFERENÇAS ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA DO INÍCIO E DO FINAL DO TRATAMENTO, ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DO INÍCIO DO TRATAMENTO, ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA .....	50
TABELA 7	COMPARAÇÕES ENTRE PACIENTES COM E SEM GHD NA RETESTAGEM....	57
TABELA 8	COMPARAÇÕES ENTRE PACIENTES COM MPHD E GHD ISOLADA NA RETESTAGEM.....	60

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE IGF-1 E IGFBP-3.....	11
QUADRO 2	VALORES DE REFERÊNCIA E SENSIBILIDADE DOS EXAMES LABORATORIAIS ....	38



## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO DOS MENINOS .....	44
GRÁFICO 2	COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO DAS MENINAS .....	44
GRÁFICO 3	COMPARAÇÃO ENTRE ESTATURA ATUAL E EA DOS PACIENTES DO SEXO MASCULINO .....	48
GRÁFICO 4	COMPARAÇÃO ENTRE ESTATURA ATUAL E EA DOS PACIENTES DO SEXO FEMININO .....	48
GRÁFICO 5	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DOS PACIENTES DO SEXO MASCULINO.....	49
GRÁFICO 6	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DOS PACIENTES DO SEXO FEMININO .....	49
GRÁFICO 7	ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO, DA ESTATURA ATUAL E DA EA.....	50
GRÁFICO 8	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO INÍCIO DO TRATAMENTO DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL .....	52
GRÁFICO 9	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL .....	52
GRÁFICO 10	COMPARAÇÃO DA DIFERENÇA ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL .....	53
GRÁFICO 11	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL .....	53
GRÁFICO 12	COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD .....	58
GRÁFICO 13	COMPARAÇÃO ENTRE AS VC NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD .....	58
GRÁFICO 14	COMPARAÇÃO ENTRE O GANHO DE ESCORE-Z DE ESTATURA NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD .....	59
GRÁFICO 15	COMPARAÇÃO DA DIFERENÇA ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DO INÍCIO DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM MPHD E GHD ISOLADA .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	- <i>Adrenocorticotropic hormone</i> (hormônio adrenocorticotrófico)
cm/a	- centímetros por ano
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio padrão
EA	- Estatura alvo
FSH	- <i>Follicle stimulating hormone</i> (hormônio folículo-estimulante)
GH	- <i>Growth hormone</i> (hormônio de crescimento)
GH1	- <i>Growth hormone gene</i> (gene codificador do hormônio de crescimento)
GHD	- <i>Growth hormone deficiency</i> (deficiência de hormônio de crescimento)
GHR	- <i>Growth hormone receptor</i> (receptor do hormônio de crescimento)
GHRH	- <i>Growth hormone releasing hormone</i> (hormônio liberador de hormônio de crescimento)
GHRHR	- <i>Growth hormone releasing hormone receptor</i> (receptor do hormônio liberador de hormônio de crescimento)
GHRP-6	- <i>Growth hormone releasing peptide-6</i> (peptídio liberador de hormônio de crescimento -6)
GHRS	- <i>Growth Hormone Research Society</i> (Sociedade para Pesquisa em Hormônio de Crescimento)
GHST	- <i>Growth hormone stimulation test</i> (teste de estímulo para dosagem de hormônio de crescimento)
HDL	- <i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HESX1	- <i>Homobox gene expressed in embryonic stem cells</i>
IC	- Idade cronológica
IGF-1	- <i>Insulin-like growth factor 1</i> (fator de crescimento insulina-símile-1)
IGFBP-3	- <i>Insulin-like growth factor binding protein 3</i> (proteína ligadora do IGF-1 tipo 3)
IGFs	- <i>Insulin-like growth factors</i> (fatores de crescimento insulina-símile)
IGHD	- <i>Isolated growth hormone deficiency</i> (deficiência isolada de hormônio de crescimento)
IMC	- Índice de massa corporal
IO	- Idade óssea
IRP	- <i>International Reference Preparation</i> (Preparação Internacional de Referência)
ITT	- <i>Insulin tolerance test</i> (teste de tolerância à insulina)
KIGS	- <i>Kabi International Growth Study</i>
LDL	- <i>Low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
LH	- <i>Luteinizing hormone</i> (hormônio luteinizante)

LHRH-A	- <i>Luteinizing hormone releasing hormone analog</i> (análogo do hormônio liberador do hormônio luteinizante)
LHX3	- <i>LIM homeobox protein 3</i>
mg/kg/sem	- Miligramas por quilo por semana
MPHD	- <i>Multiple pituitary hormonal deficiency</i> (deficiência múltipla de hormônios hipofisários)
N	- Não
NCGS	- <i>National Cooperative Growth Study</i>
NCHS	- <i>National Center for Health Statistics</i>
PIT1	- <i>Pituitary specific transcription factor 1</i>
POU1F1	- <i>Pituitary specific transcription factor 1(PIT1)</i>
PRL	- Prolactina
PROP1	- <i>Prophet of PIT-1</i>
RhGH	- <i>Recombinant human growth hormone</i> (hormônio de crescimento recombinante humano)
RNM	- Ressonância nuclear magnética
S	- Sim
SHBG	- <i>Sex hormone-binding globulin</i> (globulina ligadora dos hormônios sexuais)
T4T	- Tiroxina total
TAC	- Tomografia axial computadorizada
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide)
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UI/kg/dia	- Unidades internacionais por quilo por dia
UI/kg/sem	- Unidades internacionais por quilo por semana
VC	- Velocidade de crescimento
vs	- <i>Versus</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	- Porcentagem
$\pm$	- Mais ou menos
=	- Igual a
>	- Maior que
<	- Menor que
$\geq$	- Maior ou igual que
$\leq$	- Menor ou igual que
$\div$	- Divisão
$\mu$	- Micro
$\alpha$	- Alfa

## RESUMO

Pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento na infância (GHD) devem ser retestados após o tratamento, pois nem todos persistem com GHD. **Objetivos:** Fazer avaliação auxológica, reavaliar o eixo GH-IGF-1 e a presença de outras deficiências hormonais, em pacientes com GHD de início na infância. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo e prospectivo de 47 pacientes (32 do sexo masculino) atendidos na UEP do HC-UFPR, com diagnóstico de GHD na infância, após o tratamento com RhGH. Realizada revisão dos prontuários, avaliação clínica e laboratorial (GH com ITT, IGF-1, TSH, T4T, LH, FSH, prolactina, cortisol, testosterona e estradiol). **Resultados:** Na infância 57% dos pacientes apresentavam MPHD (deficiência hipofisária múltipla), 43% GHD isolada e 91% GHD idiopática. No início do tratamento a idade cronológica (IC) era de  $12,68 \pm 3,03$ , escore-Z da estatura de  $-3,86 \pm 1,57$ , escore-Z da estatura alvo (EA) de  $-0,91 \pm 0,82$ , idade óssea (IO) de  $9,58 \pm 3,6$  (meninos) e de  $9,31 \pm 3,48$  (meninas); 60% eram pré-púberes. A duração do tratamento foi de  $4,51 \pm 2,42$  anos e a dose de RhGH foi de  $0,23 \pm 0,02$  mg/kg/semana. Final do tratamento: IC foi de  $17,34 \pm 2,17$ , IO foi de  $14,92 \pm 1,12$  (meninos) e de  $13,75 \pm 1,06$  (meninas) e escore-Z da estatura foi de  $-1,45 \pm 1,27$ . Avaliação atual: IC foi de  $20,6 \pm 3,13$ , escore-Z da estatura final foi de  $-1,23 \pm 1,24$ , diferença entre escores-Z da estatura final e EA foi de  $-0,34 \pm 1,38$ . Em 44% dos pacientes o escore-Z da estatura final era  $\geq$  EA. Não houve diferença entre escores-Z da estatura final e da EA ( $p = 0,225$ ). Avaliação laboratorial: pico de GH  $< 5$  ng/ml no ITT em 35/47 pacientes (74%), IGF-1 baixo em 34/47 (72%), pico de GH  $< 5$  ng/ml e IGF-1 baixo concomitantes em 33/47 (70%); MPHD ocorreu em 27/34 (79%) e GHD isolada em 7/34 (21%). Pacientes com persistência de GHD tinham menor escore-Z da estatura no início do tratamento ( $p < 0,001$ ) e maior velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento ( $p = 0,002$ ), ganho de escore-Z de estatura no primeiro ano de tratamento ( $p = 0,024$ ), diferença entre escores-Z da estatura final e no início do tratamento ( $p = 0,002$ ) que os sem GHD. Pacientes com MPHD apresentaram diferença entre escores-Z da estatura final e no início do tratamento maior que os com GHD isolada ( $p = 0,038$ ). **Conclusões:** a) cerca de 50% dos pacientes atingiram seu potencial genético de estatura; b) 72% dos pacientes persistem com GHD; c) valores de IGF-1 e picos de GH no ITT foram concordantes em 94% dos pacientes.

**Palavras-chave:** deficiência de hormônio de crescimento (GHD); retestagem; estatura final.

## ABSTRACT

Patients with childhood onset growth hormone deficiency (GHD) must be re-evaluated after GH treatment to confirm GHD in adulthood. **Aims:** to evaluate auxological parameters, re-evaluate GH-IGF-1 axis and presence of associated hormonal deficiencies, in patients with childhood onset GHD. **Patients and Methods:** evaluation of 47 patients (32 males) followed at the Pediatric Endocrinology Unit of the Federal University of Paraná Clinics Hospital, with GHD, after the completion of RhGH treatment. Medical records, prospective medical history, physical exam, and auxological data were obtained. GH secretion on insulin tolerance test, IGF-1, TSH, TT4, cortisol, LH, FSH, prolactin, testosterone and estradiol were measured. **Results:** Most patients (91%) had idiopathic GHD; 57% had multiple pituitary hormonal deficiencies (MPHD) and 43% had isolated GHD diagnosed during infancy. At start of treatment chronological age (CA) was  $12.68 \pm 3.03$  yr, H-SDS  $-3.86 \pm 1.57$ , bone age (BA) was  $9.58 \pm 3.6$  yr (boys) and  $9.31 \pm 3.48$  (girls); 60% were prepubertal. Duration of treatment was  $4.51 \pm 2.42$  yr and RhGH dose was  $0.23 \pm 0.02$  mg/kg/wk. At the end of treatment: CA was  $17.34 \pm 2.17$ , BA  $14.92 \pm 1.12$  (boys) and  $13.75 \pm 1.06$  (girls) and H-SDS  $-1.45 \pm 1.27$ . Prospective data: CA was  $20.6 \pm 3.13$ , final height (FH)-SDS was  $-1.23 \pm 1.24$ , difference between FH-SDS and TH-SDS was  $-0.34 \pm 1.38$ ; 44% of patients achieved FH-SDS  $\geq$  TH-SDS. No significant difference was found between FH-SDS and TH-SDS ( $p = 0.225$ ). Laboratory evaluation: GH peak  $< 5$  ng/ml in 35/47 (74%) patients, low IGF-1 in 34/47 (72%) and concordant GH peak  $< 5$  ng/ml and low IGF-1 33/47 (70%). At reevaluation, 79% of patients with confirmed GHD had MPHD and 21% had isolated GHD. Patients with persistent GHD had lower H-SDS at the start of treatment ( $p < 0.001$ ) whereas HV during first yr of treatment ( $p = 0.002$ ), H-SDS gain during first yr of treatment ( $p = 0.024$ ), difference between FH-SDS and H-SDS at the start of treatment ( $p = 0.002$ ) were significantly higher than those without GHD at retesting. Difference between FH-SDS and H-SDS at the start of treatment was higher in MPHD patients than those with isolated GHD ( $p = 0.038$ ). **Conclusions:** a) about 50% of patients achieved their genetic potential height; b) GHD was confirmed in 72% of patients at retesting and, c) IGF-1 and GH peak levels were concordant in 94% of patients.

**Key-words:** Growth hormone deficiency (GHD); retesting; final height (FH).

## 1 INTRODUÇÃO

Os benefícios do tratamento de crianças deficientes de hormônio de crescimento (GH) com hormônio de crescimento recombinante humano (RhGH) para promover o crescimento linear são bem conhecidos. Se o tratamento for iniciado precocemente e mantido por tempo suficiente, crianças afetadas atingem estatura adulta dentro dos padrões de normalidade (BLETHEN et al., 1997). O objetivo do tratamento é o ganho estatural, e até pouco tempo preconizava-se que o uso do GH fosse mantido apenas até que a estatura final fosse atingida.

Estudos mostram que o GH desempenha um papel importante após o período de crescimento, interferindo na maturação óssea e muscular (SAGGESE et al., 1996). Pacientes que desenvolveram deficiência de hormônio de crescimento (GHD) na infância e que persistem deficientes na vida adulta, sofrem conseqüências mais graves do que aqueles que apresentaram GHD depois de adultos (SHALET, 2004).

Na última década foi descrita a síndrome da GHD em adultos. Caracteriza-se por alterações da composição corporal, com redução da massa magra e da densidade mineral óssea (DMO), aumento da massa gorda, em especial da gordura visceral. Dislipidemias, resistência insulínica, redução da capacidade de exercício, pior qualidade de vida, maior prevalência de doenças cardiovasculares e mortalidade prematura também foram observadas (DE BOER, BLOK e VAN DER VEEN, 1995).

Os efeitos benéficos do tratamento com GH em adultos com GHD sobre a composição corporal, os vários fatores de risco para doença cardiovascular mencionados acima e o bem-estar já foram demonstrados (JORGENSEN et al., 1989; SALOMON et al., 1989). Baseados nesses achados muitos países já aprovaram o tratamento com GH para adultos com GHD.

A literatura mostra discrepâncias quanto à persistência de GHD em adultos que tiveram diagnóstico na infância (30% a 70%) (TAUBER et al., 1997). Crianças que apresentam GHD idiopática isolada em sua maioria recupera a reserva normal de GH quando atingem a estatura final. Isto acontece principalmente naquelas com diagnóstico

de GHD parcial. Pacientes com deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, com lesões orgânicas hipofisárias e (ou) hipotalâmicas ou que sofreram irradiação craniana, possuem maior probabilidade de persistirem com GHD (NICOLSON et al., 1996; TAUBER et al., 1997; JUUL et al., 1997; HARTMAN et al., 2002).

O Consenso da Sociedade para Pesquisa em Hormônio de Crescimento (GHRs) sugere que pacientes com diagnóstico de GHD na infância devem ser retestados quando adultos. O teste de tolerância à insulina (ITT) é considerado o padrão ouro para a reavaliação da secreção de GH (GHRs, 1998; MOLITCH et al., 2006).

No final da década de 1980, crianças com GHD acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da UFPR começaram a receber tratamento com RhGH. Portanto, muitas já atingiram a estatura final. Nem todas foram retestadas na vida adulta e algumas seguem sem acompanhamento médico. A necessidade de reavaliar esses pacientes e a carência de publicações nacionais motivaram a realização deste trabalho.

## 1.1 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- Avaliar auxologicamente os pacientes que apresentaram deficiência de GH na infância após o término do tratamento com RhGH.
- Reavaliar a função do eixo GH-IGF-1.
- Avaliar a presença ou não de outras deficiências hormonais hipofisárias.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA

O crescimento é considerado um dos melhores indicadores de saúde na infância (UNDERWOOD e VAN WYK, 1992). Desvios do padrão normal da estatura e da velocidade de crescimento (VC) podem indicar um problema de saúde. As alterações da secreção de GH em crianças compreendem um espectro de condições clínicas, com baixa estatura de intensidade variável.

A real incidência da GHD não é bem conhecida. Estima-se que ela ocorra em 1: 3.480 a 1: 30.000 nascidos vivos (LINDSAY et al., 1994).

#### 2.1.1 Etiologia

Anormalidades do GH propriamente ditas incluem alterações de síntese, regulação, secreção e bioatividade.

As alterações de síntese, secreção e bioatividade do GH são habitualmente esporádicas e heterogêneas. A heterogeneidade existe devido à variedade de causas de GHD: idiopática, genética, congênita e adquirida. Contudo, a maioria dos casos de GHD ainda é considerada de natureza idiopática (CAMACHO-HÜBNER e SAVAGE, 2002). Entretanto, constatou-se que muitos pacientes considerados como portadores de GHD idiopática apresentavam história de problemas perinatais, tais como apresentação pélvica, parto a fórceps, sangramento vaginal precoce, trabalho de parto prolongado ou muito rápido, *distress* fetal e asfixia (KAPLAN, 1990; OSORIO et al., 2002).

Defeitos de síntese ou liberação de GHRH hipotalâmico são a causa da GHD na maioria dos pacientes (GROSSMAN et al., 1983). A propósito, alterações do gene codificador do receptor do hormônio liberador do GH (GHRHR) foram descritas

como causa de deficiência isolada de GH (WAJNRAJCH et al., 1996<sup>1</sup> citado por BOGUSZEWSKI, 2001; SALVATORI et al., 1999).

A GHD em crianças também pode ser secundária a malformações, trauma, irradiação e infecção de SNC, tumores da região hipotálamo-hipofisária, quimioterápicos e doenças infiltrativas (KAPLAN, 1990; SIZONENKO et al., 2001).

Recentemente, modelos espontâneos e experimentais de hipopituitarismo levaram à identificação e caracterização de novos genes codificadores de fatores de transcrição necessários para o desenvolvimento hipofisário. Foram identificadas anormalidades moleculares dos fatores de transcrição que causam diferentes formas de deficiências congênitas dos hormônios hipofisários (PARKS et al., 1999; DELADOEY et al., 1999).

### 2.1.2 Apresentação Clínica

A GHD pode se apresentar como uma deficiência hipofisária isolada ou pode estar associada a outras deficiências de hormônios hipofisários. A deficiência combinada de TSH é a mais comum e as deficiências de gonadotrofinas e de ACTH são menos freqüentes (CAMACHO-HÜBNER e SAVAGE, 2002).

No período neonatal, as crianças nascem geralmente com peso e talhe normais (ALBERTSSON-WIKLAND, NIKLASSON e KALBERG, 1990). Entretanto, pacientes com deleção ou mutação do gene GH1 nascem com talhe entre 42 e 49cm (KUHLMANN e MULLIS, 1997; RIVAROLA et al., 1994 citados por SIZONENKO et al., 2001). Podem apresentar hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis e nistagmo (URZOLA e CZERNICHOW, 1999; COPELAND, FRANKS e RAMAMURTHY, 1981 citados por SIZONENKO et al., 2001).

---

<sup>1</sup>WAJNRAJCH, M. P. et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptors cause growth failure analogous to the little (lit) mouse. **Nat Genet**, New York, v.12, n.1, p.88-90, Jan. 1996.

Durante a infância, o fenótipo clássico é o de baixa estatura importante, segmentos corporais não proporcionais (acromicria), bossa frontal, ponte nasal hipodesenvolvida, atraso na maturação dentária e esquelética, deposição centrípeta de gordura, voz aguda, musculatura pouco desenvolvida, pênis pequeno e atraso puberal (RIMOIN, MERIMEE e MCKUSICK, 1966; BRAT et al., 1997 citados por SIZONENKO et al., 2001). Outros achados clínicos podem estar presentes, a depender da etiologia e da concomitância de outras deficiências hormonais.

A GHD pode manifestar-se em qualquer idade e apresentar-se com grau variável de intensidade. A baixa estatura pode ser o único sinal clínico (KAPLAN, 1990; SIZONENKO et al., 2001).

### 2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de GHD na infância é matéria de muitas controvérsias. Requer a combinação de critérios clínicos, auxológicos, hormonais, radiológicos e genéticos.

A avaliação específica para GHD só deve ser iniciada após a exclusão de outras causas de baixa estatura, como doenças sistêmicas crônicas, anormalidades cromossômicas, displasias ósseas, hipotireoidismo e hipercortisolismo.

#### 2.1.3.1 Avaliação clínica e auxológica

Os achados da história clínica e do exame físico que sugerem GHD são: parto traumático, icterícia prolongada, hipoglicemia neonatal, micropênis, nistagmo, irradiação craniana, trauma cranioencefálico, infecção de SNC, quimioterapia, consangüinidade, membro familiar afetado e anormalidades craniofaciais da linha média.

Critérios para a investigação imediata incluem:

- Escore-Z da estatura < -3,0 DP;
- Estatura mais que 1,5 DP abaixo da estatura alvo (EA);

- Escore-Z da estatura  $< -2,0$  DP e VC durante um ano  $< -1$  DP para a idade cronológica (IC); ou um decréscimo do escore-Z da estatura maior que 0,5 por ano em crianças com mais de dois anos de IC;
- Na ausência de baixa estatura, VC  $< -2$  DP por um ano ou  $< -1,5$  DP mantidos por dois anos;
- Sinais que indiquem lesão intracraniana;
- Sinais de deficiência de outros hormônios hipofisários;
- Sinais e sintomas neonatais de GHD.

Os critérios acima citados foram estabelecidos pela GHRS (2000). Outros autores recomendam limites diferentes para os mesmos parâmetros auxológicos (SAGGESE et al., 1998; JUUL et al., 1999; REITER e ROSENFELD, 2003).

A auxologia tem sido usada como instrumento importante na avaliação da saúde da criança e para o diagnóstico de GHD. Acredita-se que crianças com baixa estatura têm maior chance de ter GHD do que crianças de estatura normal, e que, quanto mais baixa for a criança e (ou) quanto menor for a VC, maior a probabilidade de que o diagnóstico seja GHD (HINTZ, 1998).

Na Austrália, desde 1988, a auxologia é utilizada como critério primário para a terapia com RhGH e para o diagnóstico de GHD. Os critérios atuais recomendam que pacientes com estatura abaixo do 1.º percentil e VC inferior ao 25.º percentil sejam encaminhados para tratamento com RhGH (WERTHER, 1996; COWELL, DIETSCH e GREENACRE, 1996).

Alguns estudos mostram pouco ou nenhum valor das medidas auxológicas para diferenciar crianças com GHD clássica das crianças com baixa estatura idiopática, comparando escore-Z da estatura, IMC, VC e resposta ao tratamento com RhGH no primeiro ano (ROGOL et al., 1997; BLETHEN, BREEN e ATTIE, 1996).

A utilização da auxologia para o diagnóstico de GHD tem a vantagem de não ser um procedimento invasivo, ter baixo custo e de definir uma população de

risco. Contudo, ela não distingue pacientes com GHD daqueles com baixa estatura idiopática (HINTZ, 1998).

#### 2.1.3.2 Avaliação hormonal

##### 2.1.3.2.1 Dosagem de GH

O diagnóstico de GHD historicamente se baseia nos testes de estímulo para dosagem de GH (GHST). Os GHST tornaram-se disponíveis a partir de 1960. Desde então foram desenvolvidos pelo menos 34 testes, com cerca de 189 combinações diferentes de protocolos (SIZONENKO et al., 2001). Muitos investigadores utilizam os GHST sem normatização dos valores de acordo com a idade, o sexo, o peso e o estágio puberal. Não há consenso quanto ao GHST definitivo para o diagnóstico da GHD (SEICK e BOGUSZEWSKI, 2003).

Em pacientes com suspeita de GHD isolada, dois GHST não responsivos são necessários para o diagnóstico. Naqueles com anormalidades definidas de SNC, história de irradiação craniana, deficiência múltipla de hormônios hipofisários (MPHD) ou com defeitos genéticos, um teste não responsivo é suficiente para o diagnóstico (GHRS, 2000).

Os estímulos fisiológicos utilizados nos testes para dosagem de GH são jejum, exercício e sono. Os agentes farmacológicos mais comumente empregados são insulina, clonidina, arginina, glucagon e levodopa (SIZONENKO et al., 2001).

Do ponto de vista clínico, os GHST não possuem os três elementos que definem um bom teste diagnóstico: precisão, acurácia e concordância com o diagnóstico ou a evolução (KRAEMER, 1992<sup>2</sup>, citado por BADARU e WILSON, 2004).

Quando o GH utilizado para tratar GHD era extraído de hipófise humana, os valores de corte para os GHST eram muito baixos (< 3ng/ml), como forma de garantir

---

<sup>2</sup>KRAEMER, H. C. Evaluating Medical Tests: Objective and Quantitative Guideline, 1992.

que o tratamento fosse destinado aos pacientes que apresentavam formas mais graves de GHD (KAPLAN et al., 1968). Paradoxalmente, após 1985, com a possibilidade ilimitada de produção de RhGH, os valores de corte de GH subiram de 3 a 7ng/ml para 10ng/ml, sem base científica que justificasse tal elevação (ROSENFELD, 1997; GHRS, 2000; GANDRUD e WILSON, 2004).

Os valores de corte para os GHST foram estabelecidos sem considerar as mudanças nos ensaios para dosagem de GH. Os ensaios atuais revelam valores de GH duas a três vezes mais baixos que os encontrados pelos antigos radioimunoensaios (GRANADA et al., 1990, GUYDA, 2000).

Existe também grande variabilidade interensaio. Após a avaliação de cinco ensaios diferentes de GH realizados em quatro laboratórios distintos, concluiu-se que o mesmo valor de corte não é apropriado para a interpretação dos resultados de testes medidos por diferentes ensaios (ANDERSSON et al., 1995).

A padronização dos ensaios para dosagem de GH reduziria a confusão criada pelos diferentes ensaios, melhoraria a acurácia e facilitaria a interpretação dos GHST (WYATT, MARK e SLYPER, 1995).

Barbarini (2004) avaliou retrospectivamente crianças com baixa estatura (escore-Z da estatura de -3,3 DP nas meninas e -3,35 DP nos meninos) e (ou) estatura abaixo do alvo familiar, submetidas a pelo menos dois GHST. Constatou que a resposta do GH nos GHST em crianças com baixa estatura não se correlacionou com a VC espontânea verificada em um ou dois anos consecutivos.

Na prática, parece que os GHST estão sendo utilizados menos para diagnosticar GHD e mais para justificar o tratamento com RhGH (BADARU e WILSON, 2004).

A medida da concentração integrada de GH (12 ou 24h) é considerada o método mais fisiológico para medir a secreção de GH (DONALDSON et al., 1991). Contudo, requer hospitalização e aumenta os custos da investigação. A GHRS recomenda que este procedimento seja reservado para as situações de conflito entre os resultados dos GHST e os valores de IGF-1 (GHRS, 2000).

Chemaitilly et al. (2003) avaliaram 225 crianças com escore-Z da estatura menor que -2 DP e/ou escore-Z da VC abaixo de -1 DP, sem outras causas de baixa estatura, utilizando a medida da concentração integrada de GH durante o sono, um GHST e a medida do IGF-1. Foi demonstrado que a concentração de GH durante o sono e a concentração de IGF-1 apresentaram a melhor correlação com os parâmetros clínicos. Também houve melhor resposta do GH durante o sono do que no GHST em meninos que receberam *priming* com testosterona. Isto pode auxiliar a superar as dificuldades diagnósticas causadas pelo atraso puberal (CHEMAITILLY et al., 2003).

Anormalidades da secreção noturna espontânea de GH podem ocorrer em crianças com GHST normais e crescimento lento. A frequência média dos pulsos de GH é menor, o que resulta em menores concentrações de IGF-1 (DIAMOND et al., 1998). Os autores não encontraram correlação entre o escore-Z da estatura e a secreção noturna de GH, como havia sido observado previamente (ALBERTSSON-WIKLAND e ROSBERG, 1988).

Outros estudos mostram correlação entre a VC e a secreção espontânea de GH (HINDMARSH et al., 1988; ROSE et al., 1988; SPADONI et al., 1988).

#### 2.1.3.2.2 Dosagem de IGF-1 e IGFBP-3

*Insulin-like growth factors* (IGFs) e suas proteínas ligadoras (IGFBPs) constituem uma rede de peptídios dependentes de GH que medeiam algumas das ações biológicas do GH. IGF-1 e IGFBP-3 são os membros mais dependentes de GH de suas respectivas famílias e seus níveis dependem tanto do GH endógeno como do exógeno (BADARU e WILSON, 2004).

Existem referências normatizadas ajustadas para idade, sexo e estágio puberal para IGF-1 e IGFBP-3 (BLUM et al., 1993; JUUL et al., 1994). Contudo, os resultados variam entre os laboratórios porque os ensaios não são padronizados. A maioria dos pesquisadores utiliza como valores de corte o 5.º percentil ou inferior a -2 DP para definir níveis subnormais (SIZONENKO et al., 2001).

Estudos comparam a performance do IGF-1 e do IGFBP-3 como medidas bioquímicas alternativas em relação aos GHST para diagnosticar GHD (ADAN et al., 1994; NUNEZ et al., 1996). Porém, a maioria dos trabalhos utiliza os valores do GH nos GHST para definir GHD. Diante das limitações dos GHST, não é surpresa que a maioria dos trabalhos relate fraca correlação entre os GHST e os valores de IGF-1 e IGFBP-3 (SIZONENKO et al., 2001).

Existem poucos estudos que avaliam a utilidade diagnóstica do IGF-1 e do IGFBP-3 nos quais os GHST não tenham sido utilizados para definir GHD. Dos doze trabalhos avaliados por Sizonenko et al. (2001), apenas dois empregaram outros critérios como padrão para diagnóstico de GHD (ADAN et al., 1994; TILLMANN et al., 1997).

Adan et al. (1994) avaliaram os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 em três subgrupos de crianças com GHST abaixo de  $10\mu\text{g/L}$ : crianças com “certeza de GHD” (interrupção da haste hipofisária, GHD familiar, hipoglicemia, micropênis, irradiação craniana e displasia septo-óptica); crianças com “GHD transitória” (pico normal de GH no 3.º GHST); e “GHD duvidosa” (resposta anormal no GHST, sem alterações na RNM ou hipoglicemia ou micropênis). Depois compararam com crianças com baixa estatura idiopática (pico de GH no GHST acima de  $10\mu\text{g/L}$ ). Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 foram significativamente mais baixos no grupo com “certeza de GHD” do que nos grupos com “GHD transitória” ou “GHD duvidosa”, assim como em crianças com baixa estatura idiopática abaixo de sete anos de idade. Nas crianças com “certeza de GHD” e nas com “GHD transitória”, a sensibilidade da combinação de IGF-1 e IGFBP-3 foi de 96% e a especificidade de 92% (ADAN et al., 1994).

Cianfarani et al. (2002) diagnosticaram GHD baseados em critérios antropométricos, hormonais e radiológicos. Avaliaram a sensibilidade e a especificidade da VC, IGF-1, IGFBP-3 e dos GHST, combinados e isoladamente. Para tanto, estudaram dois grupos de crianças: um com GHD e outro com baixa estatura idiopática. A sensibilidade e a especificidade do IGF-1 foram de 73% e 95%, respectivamente. A VC teve sensibilidade de 82% e especificidade de 43%. Devido à alta especificidade do IGF-1 e a alta sensibilidade da VC, os autores avaliaram a combinação de IGF-1 e



VC. Com essa combinação de IGF-1 e VC, apenas um dos 33 pacientes com GHD apresentou valores normais de IGF-1 e VC, enquanto apenas uma das 56 crianças apresentou IGF-1 e VC abaixo do normal. IGF-1 e VC juntos mostraram sensibilidade de 95% e especificidade de 96% (CIANFARANI et al., 2002).

Outros autores encontraram diferenças significativas entre os valores médios de IGF-1 e IGFBP-3 entre crianças com baixa estatura com GHD clássica e crianças sem GHD. A sensibilidade e a especificidade encontradas estão no quadro 1.

QUADRO 1 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE IGF-1 E IGFBP-3

	IGF-1		IGFBP-3	
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Rosenfeld et al. (1986)	82	80	-	-
Juul e Skakkebaek (1997)	69	78	53	85
Tillmann et al. (1997)	34	72	22	92

FONTE: Rosenfeld et al. (1986); Juul e Skakkebaek (1997); Tillmann et al. (1997)

A mensuração de IGF-1 e IGFBP-3 é mais reprodutível, mais fácil e menos onerosa que os GHST. A variação circadiana é mínima, o que permite dosagens em amostras isoladas, colhidas a qualquer hora do dia (ROSENFELD, 1997). Os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 são consistentemente baixos em crianças com GHD acentuada. Valores baixos na ausência de doenças crônicas são altamente sugestivos de GHD (ROSENFELD et al., 1995; LOCHE et al., 2002a).

Nos pacientes com GHD de início abrupto, dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 são mais específicas e convenientes do que os GHST (ROSENFELD et al., 1995).

Em contrapartida, o IGF-1 depende do sexo, da idade e do estágio puberal. Em crianças normais abaixo de seis anos de idade, a concentração de IGF-1 pode ser baixa o suficiente para sobrepor-se aos valores encontrados nas crianças com GHD (SHALET et al., 1998). Os níveis de IGF-1 também são influenciados pela desnutrição, por hepatopatias, nefropatias, diabetes melito e hipotireoidismo (SIZONENKO et al., 2001).

Apesar de problemas metodológicos e da interferência de várias condições clínicas, as medidas de IGF-1 e IGFBP-3 desempenham um papel importante na avaliação diagnóstica da GHD.

### 2.1.3.3 Avaliação radiológica

A ressonância nuclear magnética (RNM) da região hipotálamo-hipofisária é um instrumento valioso para definir anormalidades anatômicas associadas à GHD. É um método não invasivo que pode ajudar a esclarecer o diagnóstico e apontar a causa da GHD (BADARU e WILSON, 2004).

Com exceção de pacientes com GHD de causa genética, a GHD grave é pouco freqüente em indivíduos com RNM normal (MAGHNIE et al., 1999; COUTANT et al., 2001; OSORIO et al., 2002). A RNM em crianças com GHD “idiopática” apresenta anormalidades estruturais em mais de 80% dos casos (GUYDA, 2000).

O diagnóstico de GHD é fortemente baseado no achado de lobo hipofisário posterior ectópico ou pela combinação de haste hipofisária hipoplásica e hipoplasia do lobo anterior. Tillmann et al. (2000) mostraram que esses achados são altamente específicos (100% e 89%, respectivamente) e preditivos (valor preditivo positivo de 100% e 79%, respectivamente) para GHD (definida como pico de GH < 5,8µg/L no GHST). Tais anormalidades anatômicas constituem a síndrome de interrupção da haste hipofisária. Crianças com essas alterações tendem a ter formas mais graves de GHD e são mais predispostas à MPHD (ARGYROPOULOU et al., 1992; CHEN et al., 1999).

Loche et al. (2002b) repetiram GHST em 33 crianças pré-púberes com RNM normal. A retestagem foi feita um e seis meses após o diagnóstico inicial de GHD (pico de GH < 10µg/L). Nenhuma das crianças entrou em puberdade ou foi tratada com GH. Na retestagem, 28 dos 33 pacientes tiveram pico de GH ≥ 10µg/L. Os autores concluíram que pacientes com resposta subnormal de GH aos GHST e com RNM normal devem ser reavaliados antes que se faça o diagnóstico definitivo de GHD (LOCHE et al., 2002b).

A tomografia computadorizada (TAC) da região hipotálamo-hipofisária é particularmente importante nos pacientes com lesões expansivas, especialmente nos casos de craniofaringeomas, nos quais a presença de calcificações é um achado freqüente (TSUDA et al., 1997).

#### 2.1.3.4 Avaliação genética

Cerca de 5% a 30% das crianças com GHD têm um parente de primeiro grau afetado, o que enfatiza o papel das causas genéticas (ROSENFELD, 2002).

Os fatores que sugerem causa genética para a GHD são: idade precoce de início do retardo de crescimento, história familiar positiva ou consangüinidade, escore-Z da estatura menor que -3 DP, resposta de GH muito baixa nos GHST e níveis muito baixos de IGF-1 e IGFBP-3 (GHRH, 2000).

Nas últimas duas décadas a influência de mutações genéticas sobre o desenvolvimento e a função hipotálamo-hipofisária tornou-se evidente. Vários fatores de transcrição, cruciais para o desenvolvimento, diferenciação e funcionamento da hipófise anterior foram identificados (PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3 e PITX2) (DATTANI, 2004; DATANI, 2005). Mutações nos genes dos fatores de transcrição afetam a organogênese da hipófise anterior e causam GHD, geralmente combinada com outras deficiências hormonais (revisado por BOGUSZEWSKI, 2001).

Mutações nos genes que codificam o GH (GH1) e o receptor do GHRH (GHRHR) são a causa genética mais comum de deficiência isolada de GH (IGHD) (SIZONENKO et al., 2001; BADARU e WILSON, 2004).

Foram descritos quatro tipos de alterações Mendelianas do gene GH1 (MOSELEY e PHILLIPS, 2000 citados por MOLITCH et al., 2006). GHD isolada tipos IA e IB são autossômicas recessivas e cursam com níveis indetectáveis ou muito baixos de GH. Pacientes com GHD tipo IA frequentemente desenvolvem anticorpos anti-GH quando tratados com GH. A GHD tipo II é autossômica dominante com apresentação clínica de intensidade variável. A GHD tipo III é ligada ao X e geralmente associada à hipogamaglobulinemia.

A mutação do PROP1 dá origem à forma genética mais comum de MPHD. Estima-se que 30% a 60% dos pacientes com MPHD tenham mutações do PROP1 (DELADOEY et al., 1999).

Mutações do HESX1 resultam em defeitos do SNC específicos da linha média, incluindo agenesia de corpo caloso, anormalidades do nervo óptico, hipoplasia hipofisária, ectopia hipofisária posterior e hipopituitarismo associado (DATTANI et al., 1998;<sup>3</sup> BRICKMAN et al., 2001<sup>4</sup>; THOMAS et al., 2001<sup>5</sup>; citados por BADARU, WILSON, 2004).

Pfaffle et al. (2003) realizaram análise de mutações em 366 pacientes, sendo 57% com IGHD e 43% com MPHD. Amostras de DNA dos indivíduos com IGHD foram analisadas para mutações de GH1 e GHRHR. Pacientes com MPHD foram testados para mutações dos genes HESX1, PROP1, POU1F1 e LHX3. Mutações foram identificadas em 43 pacientes (12%), na seguinte ordem: PROP1 (56%), GH1 (23%), POU1F1 (10%), GHRHR (9%), HESX1 (1%) e LHX3 (1%) (PFAFFLE et al., 2003<sup>6</sup>, citado por BADARU e WILSON, 2004).

Atualmente os testes para a maioria das mutações genéticas conhecidas estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa.

#### 2.1.4 Tratamento

Pacientes com diagnóstico de GHD devem ser tratados com RhGH o mais precocemente possível (SAENGER, 2002). Informações obtidas de ensaios clínicos e de bancos de dados mundiais (*Kabi International Growth Study* - KIGS; *National Cooperative Growth Study* - NCGS) sugerem que o tratamento com RhGH é seguro e eficaz (DAVEMPORT, 1999).

---

<sup>3</sup>DATTANI, M.T. et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. **Nat Genet**, New York, v.19, n.2, p.125-133, June 1998.

<sup>4</sup>BRICKMAN, J. M. et al. Molecular effects of novel mutations in Hesx1/HESX1 associated with human pituitary disorders. **Development**, London, v.128, n.24, p.5189-5199, Dec. 2001

<sup>5</sup>THOMAS, P. Q. et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. **Hum Mol Genet.**, Oxford, v.10, n.1, p.39-45, Jan. 2001.

<sup>6</sup>PFAFFLE, R. W. et al. Relationship between genotype and hormonal phenotype in genetic disorders of hypothalamic-pituitary axis. **Pediatr Res**, Baltimore, v.53, 155A, 2003.

O RhGH deve ser administrado por via subcutânea, diariamente, à noite, na dose de 0,025 a 0,05mg/kg/dia (0,075 a 0,15UI/kg/dia). A monitorização do tratamento deve ser feita com intervalos de três a seis meses (GHRS, 2000).

O objetivo principal do tratamento é a normalização da estatura durante a infância e a obtenção de estatura adulta normal.

Estudos procuram avaliar critérios preditivos da resposta ao tratamento com RhGH em crianças com GHD. Os fatores que parecem influenciar ou predizer a resposta ao tratamento incluem: intensidade da deficiência, EA, idade de início de tratamento, duração do tratamento e a dose de RhGH utilizada (GHRS, 2000). Entretanto, todos estes parâmetros têm erros importantes em casos individuais, limitando seu uso. Contudo, pacientes com deficiências de GH mais graves respondem melhor ao tratamento (TAUBER et al., 1997).

Thomas et al. (2001b) avaliaram 61 pacientes tratados com RhGH por GHD idiopática. A variável que apresentou maior correlação com a estatura final foi o escore-Z da EA. A influência da EA também foi observada por outros autores (RIKKEN, MASSA, WIT, 1995; CACCIARI, CICOGNARI e PIRAZZOLI, 1997, CUTFIELD et al., 1999; THOMAS et al., 2001b).

Escore-Z da estatura no início do tratamento, escore-Z da estatura no início da puberdade e VC no primeiro e segundo anos de tratamento também se correlacionam significativamente com a estatura final (THOMAS et al., 2001b; REITER et al., 2006).

Outras variáveis com correlação significativa foram o escore-Z do peso e do comprimento ao nascimento (CUTFIELD et al., 1999; BERNASCONI et al., 2000; THOMAS et al., 2001b).

Da análise de 337 pacientes pré-púberes, com diagnóstico de GHD idiopática (pico de GH < 20mUI/L no GHST) do banco de dados do KIGS do Reino Unido, Cole, Hindmarsh e Dunger (2004) constataram que crianças mais novas cresceram melhor, os valores de GH eram maiores nas crianças com maior IC e que a resposta ao RhGH foi melhor nas crianças com menor escore-Z de estatura e maior escore-Z do

peso. Estatura alvo, peso de nascimento e valores de GH nos GHST apresentaram valor preditivo apenas no primeiro ano de tratamento (COLE, HINDMARSH e DUNGER, 2004).

Bell e Dana (1998) constataram que a resposta ao tratamento com RhGH em pacientes com baixa estatura e pico de GH abaixo de 10µg/L nos GHST foi semelhante à das crianças com baixa estatura e pico de GH acima de 10µg/L (BELL e DANA, 1998).

Rogol, Breen e Attie (1996) encontraram forte correlação entre a VC no primeiro ano de tratamento e a concentração integrada de GH obtida em 12 horas. Não houve correlação com os resultados dos GHST. Previamente foi demonstrado que a resposta terapêutica tem melhor correlação com a VC pré-tratamento do que com os valores de GH obtidos nos GHST ou encontrados na secreção espontânea (SCHARTZ et al., 1990).

O ideal seriam modelos preditivos de curto prazo para prever a resposta ao tratamento em longo prazo. IGF-1, IGFBP-3, marcadores urinários do *turnover* ósseo e resposta auxológica combinados podem aumentar a acurácia e a sensibilidade do modelo preditivo da resposta ao GH em casos individuais (BLETHEN et al., 1997).

Presença de anormalidades hipotálamo-hipofisárias na RNM é um fator preditivo mais acurado da resposta ao tratamento com GH do que os GHST (COUTANT et al., 2001; ZENATY et al., 2003).

Zenaty et al. (2003) avaliaram a resposta ao tratamento com GH em 69 crianças pré-púberes com GHD não adquirida (pico de GH < 10µg/L no GHST), de acordo com a presença ou ausência de anormalidades congênitas hipotálamo-hipofisárias na RNM. Após três anos de tratamento com GH, o ganho médio de altura foi significativamente melhor no grupo com alterações na RNM (2,2 DP vs 1,6 DP).

Coutant et al. (2001) avaliaram a resposta em longo prazo ao tratamento com GH de acordo com os achados de RNM em 146 crianças com baixa estatura. A amostra incluiu 63 crianças com GHD idiopática (GHST < 10µg/L) tratadas com RhGH e 83 crianças com baixa estatura idiopática, 32 tratadas com RhGH e 51 não tratadas. Síndrome de interrupção da haste hipofisária foi encontrada em 65% dos

pacientes com GHD grave (pico de GH < 5µg/L) e em nenhum dos pacientes com GHD parcial (pico de GH de 5 a 10µg/L). A resposta ao tratamento com RhGH foi significativamente maior no grupo com GHD e RNM alterada que no grupo com RNM normal (escore-Z da estatura final -1,1 DP vs -1,7 DP). Pacientes com GHD grave e RNM normal apresentaram resposta semelhante aos que tinham GHD parcial e com RNM normal. Crianças com GHD e RNM normal atingiram altura final semelhante àquelas com baixa estatura idiopática (COUTANT et al., 2001).

Estudos recentes mostraram que o genótipo do *exon-3* do GHR pode influenciar a resposta ao tratamento com RhGH. A VC no primeiro ano de tratamento e a estatura final foram maiores em pacientes com GHD que apresentavam polimorfismos do *exon-3* do GHR (JORGE et al., 2005; BOUGNÉRE, 2005). Contudo, outros autores não confirmaram estes achados (BLUM et al., 2005).

#### 2.1.5 Estatura Final

Melhorar a estatura final é o objetivo principal do tratamento com GH em crianças com GHD. Contudo, há poucos dados sobre o efeito do tratamento sobre a estatura adulta. Estudos históricos sobre a estatura adulta são difíceis de serem comparados devido a diferenças na duração do tratamento, definições de estatura final, preparações hormonais, protocolos de tratamento, populações de pacientes, assim como interrupção precoce do tratamento e a falta de estudos pós-tratamento (FRINDIK e BAPTISTA, 1999).

A estatura adulta verdadeira de indivíduos tratados com GH apenas pode ser certificada quando o acompanhamento permite verificar que o crescimento está completo. Estudos em longo prazo são importantes porque a estatura final de pacientes com GHD muitas vezes é atingida com IC maior do que a da população normal. Também porque pode ocorrer crescimento adicional após o término do tratamento com GH (CHIPMAN et al., 1995).

Crianças com GHD raramente são acompanhadas ou tratadas até que seu potencial máximo de estatura seja atingido. A terapia com GH frequentemente é interrompida devido à satisfação do paciente com a estatura obtida, por ter completado os protocolos, por decisão do médico, por complacência ou por pouca eficácia do tratamento (CHIPMAN et al., 1995; KEMP, 1996).

Raramente os pacientes são acompanhados após o tratamento com GH, e a documentação da estatura adulta geralmente não existe (FRINDIK e BAPTISTA, 1999).

Dados sobre a estatura adulta real de pacientes com GHD confirmada e não tratada são extremamente raros. Wit, Kamp e Rikken (1996) descreveram 36 pacientes com GHD isolada não tratada. A média do escore-Z da estatura foi de -4,7 DP (-6,0 a -3,9) (WIT, KAMPe RIKKEN, 1996<sup>7</sup>, citados por FRINDIK e BAPTISTA, 1999).

Meninas tratadas com GH extraído de hipófises humanas atingiram estatura final de -4,7 a -1,2 DP e as tratadas com doses maiores de RhGH alcançaram estatura final de -1,4 a -0,5 DP. Meninos que receberam GH pituitário atingiram estatura final de -3,6 a -1,1 DP, enquanto os tratados com RhGH alcançaram escore-Z de estatura entre -1,3 e -0,7 DP (WIT, KAMP e RIKKEN, 1996<sup>8</sup>, citados por FRINDIK e BAPTISTA, 1999).

Apesar da disponibilidade de RhGH, estudos em longo prazo mostram que a maioria dos pacientes não atinge o potencial genético da EA. A média do escore-Z da estatura final de 121 pacientes tratados nos ensaios clínicos da Genentech foi de -0,7 DP; porém 106 indivíduos apresentaram escore-Z de estatura 2 DP abaixo da estatura normal adulta americana e escore-Z da estatura final -0,5 DP menor que a EA (BLETHEN et al., 1997).

O escore-Z da estatura final foi de  $-0,7 \pm 1,1$  DP nos pacientes avaliados por Thomas et al. (2001b). Outros estudos referem estatura final com escore-Z entre -

---

<sup>7</sup>WIT, J. M.; KAMP, G. A.; RIKKEN, B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. **Pediatr Res**, Baltimore, v.39, n.2, p.295-302, Feb. 1996.

<sup>8</sup>WIT, KAMP e RIKKEN, op. cit.



3,0 e -0,7 DP (BLETHEN et al., 1997; CACCIARI, CICOGNANI e PIRAZZOLI, 1997; CUTFIELD et al., 1999; CHIPMAN et al., 1995; FRISCH e BIRNBACHER, 1995; RIKKEN, MASSA e WIT, 1995; SEVERI, 1995; DE LUCA et al., 1996; RANKE et al., 1997; AUGUST, JULIUS e BLETHEN, 1998; BIRNBACHER, RIEDL e FRISH, 1998). Na maioria desses estudos os pacientes receberam esquemas diferentes de tratamento, com grande variação de doses de GH.

Poucos trabalhos referem a estatura final em pacientes com GHD idiopática tratados exclusivamente com RhGH. Brämwig, Schlosser e Kiese (1995) relataram escore-Z da estatura final de  $-1,1 \pm 0,9$  DP (comparado com a referência Suíça), Blethen et al. (1997) relataram escore-Z de  $-0,7 \pm 1,4$  DP (comparada com a referência americana) e Cacciari, Cicognani e Pirazzoli (1997) encontraram escore-Z de  $-1,3 \pm 0,9$  DP (referência de Tanner).

Em um subgrupo do KIGS constituído de 69 pacientes suecos com GHD idiopática, o escore-Z da estatura final foi de -0,3 DP (CUTFIELD et al., 1999).

Reiter et al. (2006) analisaram a estatura final de 1258 pacientes com GHD idiopática, tratados com RhGH, do banco de dados do KIGS (78% de caucasianos e 22% de japoneses). Os caucasianos atingiram estatura final de -0,8 e -1,0 DP para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Pacientes com MPHD (40%) alcançaram estatura final de -0,7 e -1,1 DP para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Pacientes japoneses apresentaram estatura final mais baixa (-1,6 DP no sexo masculino e -2,1 DP no sexo feminino).

Maghnie et al. (2006) avaliaram 88 pacientes com GHD tratados com RhGH. Os que apresentaram GHD isolada atingiram estatura final de -0,9 e -0,4 para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Pacientes com MPHD alcançaram estatura final de -0,7 e -0,8 para o sexo masculino e feminino, respectivamente.

A diferença entre o escore-Z da estatura final e o escore-Z da EA é a melhor maneira de avaliar se o paciente atingiu seu potencial genético de estatura. Nos pacientes caucasianos avaliados por Reiter et al. (2006) esta diferença foi de -0,2 a -0,4 no sexo masculino e -0,4 a -0,5 no sexo feminino. Nos indivíduos japoneses a

diferença foi de 0,1 a 0,2 no sexo masculino e -0,3 a -0,6 no sexo feminino. Ambos os grupos parecem ter atingido estatura final próxima de seus potenciais genéticos. Entretanto, a interpretação dos resultados encontrados nos japoneses é complicada pela tendência secular atual da população, pois as estaturas dos pais não representam necessariamente o potencial genético real da geração atual (REITER et al., 2006).

Nos pacientes caucasianos, a estatura final relatada por Reiter et al. (2006) é maior do que a descrita previamente por Cutfield et al. (1999) do banco de dados do KIGS (-0,9 a -1,2 DP) e por August, Julius e Blethen (1998) do NCGS (-1,3 a -1,9 DP).

Nos pacientes europeus, os resultados recentes são semelhantes aos relatados pelos primeiros ensaios clínicos da Genentech (-0,7 DP) (BLETHEN et al., 1997) e dos pacientes da Bélgica (-0,8 DP) (THOMAS et al., 2001b). A estatura final foi inferior à EA, com exceção dos pacientes belgas.

Contudo, é possível atingir a EA. Pacientes suecos tratados com doses européias convencionais de RhGH atingiram média do escore-Z de estatura final de -0,32 DP, equivalente à EA (CUTFIELD et al., 1999).

A dose média de RhGH utilizada nos pacientes europeus é de aproximadamente 0,18 mg/kg/semana (0,54UI/kg/semana), enquanto pacientes americanos (Genentech) recebem 0,3mg/kg/semana (0,9UI/kg/semana). Entretanto, a comparação dos dados de estatura final entre pacientes europeus e americanos sugere que doses maiores de GH têm impacto limitado sobre a estatura final (REITER et al., 2006).

A idade de início de tratamento tem correlação inversa com a resposta ao tratamento. Em crianças que iniciaram tratamento antes de um ano de idade a estatura média atingida após oito anos de tratamento foi de -0,4 DP (HUET, 1999). Em pacientes que receberam RhGH antes dos 5 anos de idade, não houve diferença da estatura final alcançada em relação à EA (-0,9 *versus* -0,7) (DE LUCA et al., 1996).

Estudos mostraram que o desenvolvimento puberal espontâneo em pacientes com GHD poderia causar impacto negativo sobre a estatura final (HIBI et al., 1989;

WIT, KAMP, RIKKEN, 1996<sup>9</sup> citados por REITER et al., 2006). O ganho de estatura de pacientes que necessitaram de indução de puberdade foi maior do que naqueles que tiveram puberdade espontânea (RANKE et al., 1997; BUTENANDT et al., 1998).

Deve-se considerar que pacientes que necessitaram de indução de puberdade apresentavam MPHD, maior grau de GHD e parâmetros auxológicos diferentes no início do tratamento. Entretanto, as diferenças entre estatura final de pacientes com ou sem puberdade espontânea desapareceram quando se considerou a EA (BLETHEN et al., 1997; THOMAS et al., 2001b). A estatura final de pacientes com GHD que tiveram puberdade induzida foi comparada com a de pacientes que apresentaram puberdade espontânea, após longo período de tratamento com RhGH. A estatura final dos pacientes com GHD isolada e puberdade espontânea foi semelhante à de pacientes com MPHD e puberdade induzida (MAGHNIE et al., 2006). Contudo, nesse estudo a IC de indução da puberdade foi semelhante à IC da puberdade espontânea, e superior à IC de indução relatada por outros autores (HIBI, et al., 1989).

Estudos recentes sugerem que o uso de análogos de LHRH (LHRH-A) poderia melhorar a estatura final de pacientes com GHD (MERICQ et al., 2000; MUL et al., 2001; SAGGESE et al., 2001; TAUBER et al., 2003). A experiência do NCGS (KOHN, JULIUS e BLETHEN, 1999) e a avaliação do banco de dados do KIGS (REITER et al., 2003) não mostraram benefício do uso de LHRH-A sobre a estatura final em pacientes com GHD.

Pacientes com GHD idiopática podem atingir estatura final normal quando tratados com doses adequadas de RhGH (0,16 a 0,23mg/kg/semana ou 0,48 a 0,69UI/kg/semana). A maioria dos indivíduos atinge estatura final dentro da EA (BLETHEN et al., 1997; CACCIARI, CICOGNANI, PIRAZZOLI, 1997; CUTFIELD et al., 1999; THOMAS et al., 2001b).

---

<sup>9</sup>WIT, KAMP e RIKKEN, op. cit.

## 2.2 DEFICIÊNCIA DE GH NO ADULTO

### 2.2.1 Características Clínicas

A síndrome da GHD em adultos recentemente foi caracterizada como uma entidade clínica específica (DE BOER, BLOCK e VAN DER VEEN, 1995).

Adultos com GHD apresentam alterações da composição corporal: aumento de massa gordurosa, preferencialmente da gordura visceral e redução da massa magra (HOFFMAN et al., 1995; BESHYAH et al., 1995).

Osteopenia pode ocorrer em adultos com GHD. A DMO em adultos com GHD grave é 1 DP abaixo da média, mesmo quando se excluem os efeitos possíveis causados pelo hipogonadismo ou pela reposição inadequada de glicocorticóides (ROSEN et al., 1993<sup>10</sup>, citado por MOLITCH et al., 2006). Aproximadamente 35% dos pacientes adultos com GHD de início na infância e 20% dos indivíduos com início na vida adulta têm escore-T da DMO abaixo de -2,5 DP. A idade de início e a intensidade da GHD parecem determinar a gravidade da osteopenia (COLAO et al., 1999).

Adultos com GHD apresentam aumento de fatores de risco para doenças cardiovasculares: dislipidemias, hipertensão arterial, marcadores inflamatórios elevados e resistência insulínica. Aumento do colesterol total, LDL-colesterol, redução do HDL-colesterol e aumento da apolipoproteína-B foram encontrados em 26 a 45% dos pacientes (BENGTTSSON et al., 1999; CONCEIÇÃO et al., 2003).

---

<sup>10</sup>ROSEN, T. et al. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.129, n.3, p.201-206, Sep. 1993.

Aumento da espessura da íntima média das artérias e anormalidades dinâmicas da parede arterial foram descritas em adultos com GHD (SMITH et al., 2002<sup>11</sup>; LEONSSON et al., 2002<sup>12</sup> citados por MOLITCH et al., 2006). A função cardíaca pode estar prejudicada devido à redução da parede posterior do ventrículo esquerdo, da espessura do septo interventricular e da massa ventricular direita (COLAO et al., 2003).

Estudos epidemiológicos mostraram que adultos com hipopituitarismo têm mortalidade maior do que a população normal (ROSEN e BENGTTSSON, 1990; SHALET, RAHIM e TOOGOOD, 1996). As causas da mortalidade prematura são doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Em função de cirurgias, irradiação craniana e outras terapias hormonais de reposição, não se pode concluir que a mortalidade prematura seja resultado apenas da GHD (MOLITCH et al., 2006).

Trabalho recente que avalia um grupo homogêneo de adultos com GHD isolada por mutação homozigótica do gene do GHR, não tratados, encontrou aumento da adiposidade abdominal, LDL-colesterol e proteína-C reativa. Entretanto, a comparação com grupo controle não mostrou aumento da espessura da parede da carótida ou outras evidências de aterosclerose prematura (OLIVEIRA et al., 2006).

Resultados da avaliação da qualidade de vida dos adultos com GHD são variáveis. Energia e vitalidade são as áreas mais afetadas (MCGAULEY, 1989). Aumento de ansiedade, depressão, labilidade emocional, insatisfação com a imagem corporal, isolamento social e problemas de memória também são descritos.

---

<sup>11</sup>SMITH, J. C. et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large artery siffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.56, n.4, p.493-501, Apr. 2002.

<sup>12</sup>LEONSSON, M. et al. Intima-media thickness in cardiovascularly asyntomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.57, n.6, p.751-759, Dec. 2002

### 2.2.2 Diagnóstico

Como as características clínicas da GHD em adultos são inespecíficas, o diagnóstico laboratorial é fundamental.

A investigação em adultos deve ser realizada quando houver evidências de doença hipotálamo-hipofisária, história de irradiação ou trauma craniano e nos casos de GHD de início na infância (GHRS, 1998; ABS, 2003).

A concentração de GH em adultos pode ser avaliada diretamente por meio da concentração urinária, da secreção espontânea ou pelos GHST; e indiretamente, pela dosagem de IGF-1 (ABS, 2003).

Valores da concentração urinária de GH em adultos com GHD, assim como os resultados da secreção espontânea de GH em 24 horas, apresentam grande sobreposição com os valores encontrados em adultos normais. Entre os pacientes com hipopituitarismo, 26% tiveram concentração de GH na faixa de normalidade e 37% dos indivíduos normais apresentaram valores de GH subnormais. A capacidade de discriminação foi menor quando os pacientes foram estratificados por idade (REUTENS et al., 1995; BATES et al., 1995).

A relação entre IGF-1 e GHD foi avaliada em 1034 pacientes com diagnóstico prévio de GHD. Aproximadamente 86% dos pacientes acima de 30 anos e 42% dos indivíduos acima dos 50 anos tiveram valores de IGF-1 indicativos de GHD. O valor diagnóstico do IGF-1 foi ainda menor nos pacientes com GHD isolada que nos pacientes com GHD associada com a deficiência de um outro hormônio hipofisário. Valores baixos de IGF-1 associados a três ou mais deficiências de hormônios hipofisários são fortemente sugestivos de GHD, com valor preditivo de 95% (ABS et al., 1999; MOLITCH, 2002).

Atualmente, o ITT é o método de escolha para diagnosticar GHD em adultos (GHRS, 1998; MOLITCH et al., 2006). Hoffman et al. (1994) compararam a resposta do GH no ITT com a concentração média de GH em 24 horas, IGF-1 e IGFBP-3. A variação do pico de GH de pacientes com GHD ( $< 0,2$  a  $3,1\text{ng/ml}$ ) foi claramente distinta da

obtida nos indivíduos sem GHD (5,3 a 42,5ng/ml); ao contrário da avaliação das concentrações de GH em 24 horas, IGF-1 e IGFBP-3, que mostrou sobreposição para ambos os grupos.

Picos de GH no ITT de 3 a 5ng/ml são considerados anormais e valores menores que 3ng/ml são indicativos de GHD grave. Esta definição é válida para radioimunoensaio com anticorpos policlonais calibrado contra uma preparação derivada de hipófise, IRP 80/505 (1mg = 2,6UI) (GHRs, 1998; MOLITCH et al., 2006).

Apesar da boa sensibilidade do ITT, seu baixo grau de reprodutibilidade em adultos normais coloca sua sensibilidade em dúvida. O ITT não foi avaliado em um grupo grande de pacientes com GHD, nem em subgrupos com idades diferentes. A maioria dos grupos controles é formada por indivíduos jovens, não obesos e sem as comorbidades encontradas nos pacientes com GHD (ABS, 2003). O ITT pode ser desagradável para o paciente e raramente resulta em seqüelas graves (JONES et al., 1994<sup>13</sup>, citado por ABS, 2003). É contra-indicado em casos de epilepsia e cardiopatia isquêmica. Deve ser realizado em unidades especializadas.

Embora o ITT seja o padrão ouro para diagnóstico de GHD em adultos, suas limitações sugerem a necessidade de métodos diagnósticos adicionais. A combinação de GHRH e arginina parece distinguir claramente pacientes com GHD de indivíduos normais. Pico de resposta de GH de 9ng/ml após a administração de GHRH mais arginina correlaciona-se com pico de GH de 3ng/ml obtido no ITT e indica GHD grave. Valores de GH menores que 5ng/ml no ITT correspondem a níveis de GH abaixo de 16,5ng/ml no teste combinado GHRH e arginina. A diferenciação do pico de GH em resposta ao GHRH mais arginina entre indivíduos normais (16,1-119ng/ml) e pacientes com GHD (pico máximo de 9,5ng/ml) também foi possível. A sensibilidade

---

<sup>13</sup>JONES, S. L. et al. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.41, n.1, p.123-128, July 1994.

e a especificidade do teste de estímulo com GHRH e arginina foram de 100% e 95,8%, respectivamente. O teste não é influenciado pela idade (GHIGO et al., 1996).

A capacidade do teste do GHRH e arginina de diferenciar indivíduos normais de pacientes com GHD foi comparada ao ITT. A resposta média do GH ao ITT em pacientes com GHD foi significativamente menor que ao GHRH e arginina (1,5 vs 3,0ng/ml), apesar da correlação positiva da resposta do GH nos dois testes. O pico de GH no ITT foi maior que 3 e maior que 5ng/ml em 7% e 10% dos pacientes com GHD, respectivamente. Quando os mesmos pacientes foram testados com a combinação GHRH mais arginina, os picos de GH foram menores que 16,5ng/ml, mas 52,5% tiveram valores de GH acima de 3ng/ml (AIMARETTI et al., 1998).

Em adultos saudáveis submetidos ao ITT e ao teste combinado GHRH e arginina, para avaliar a influência do IMC e do sexo sobre a resposta do GH, encontrou-se correlação negativa entre o IMC e os picos de GH nos dois testes. Os dados não foram conclusivos em relação ao sexo (QU et al., 2005).

Em pacientes com contra-indicação para a realização do ITT, recomenda-se a utilização do teste com GHRH e arginina (GHRS, 1998).

O uso da combinação de GHRH e GHRP-6 (*GH releasing peptide-6*) foi comparado ao ITT em adultos saudáveis e em pacientes com GHD. Os picos de GH foram significativamente maiores após o uso de GHRH-GHRP-6 tanto em pacientes com GHD como em indivíduos normais. A diferença dos picos de GH entre indivíduos saudáveis e aqueles com GHD foi significativamente maior que a observada no ITT. Os resultados do GHRH-GHRP-6 não foram influenciados por sexo, idade ou adiposidade nos pacientes com GHD e nos indivíduos normais. O teste parece seguro, reprodutível, sem efeitos colaterais e sem contra-indicação. Contudo, o custo é um fator limitante (POPOVIC et al., 2000).



## 2.3 PERÍODO DE TRANSIÇÃO

### 2.3.1 Definição

Transição é o termo que se refere ao conjunto de mudanças físicas e psicossociais arbitrariamente definidas como de início no final da puberdade e término quando a maturidade adulta se completa. Normalmente engloba o período do final da adolescência até 6 a 7 anos após a estatura final ser alcançada (SHALET, 2004).

O período de transição também é o momento em que os endocrinologistas pediátricos devem auxiliar a entrada dos pacientes no “mundo adulto”, e os endocrinologistas de adultos devem conquistar a confiança dos novos pacientes e dos endocrinologistas pediátricos (LEONG e JOHANNSSON, 2003).

A literatura sobre o período de transição se caracteriza pela falta de informações sobre doses de GH, objetivos do uso de GH e dúvidas quanto ao benefício da reposição de GH no adulto. É comum a falta de comunicação entre endocrinologistas pediátricos e endocrinologistas de adultos, bem como de organização de centros de atendimento para estes pacientes. Portanto, é um período de problemas clínicos e práticos (LEONG e JOHANNSSON, 2003).

Conforme consenso da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica (CLAYTON et al., 2005), os objetivos do manejo do período de transição incluem:

- Reavaliação etiológica e do tratamento da doença específica;
- Reavaliação do regime de tratamento com GH visando mimetizar a redução da secreção do GH endógeno;
- Aquisição de maturação somática completa, incluindo massa óssea e massa magra;
- Obtenção de maturação puberal, sexual e reprodutiva completas;
- Redução de riscos metabólicos e cardiovasculares;
- Aquisição de desenvolvimento psicossocial adulto;
- Educação que permita aos pacientes adquirirem entendimento da doença e desenvolverem autonomia para decisões relacionadas à saúde.

### 2.3.2 Papel do GH

As evidências mostram que o GH é importante para que a maturação tecidual continue após a parada do crescimento longitudinal (JOHANNSSON, ALBERTSSON-WIKLAND e BENGTSSON, 1999; FORS et al., 2001).

Estudos sugerem que o pico de massa óssea e de massa muscular são alcançados no período de transição (BORGES, 1989<sup>14</sup>; RECKER et al., 1992<sup>15</sup>, citados por LEONG e JOHANNSSON, 2003).

Dados indicam que os processos de maturação óssea e muscular são afetados em adolescentes com GHD grave que continuam deficientes na vida adulta, após a interrupção do tratamento com GH quando a estatura final foi atingida (CARROL et al., 2004). Pacientes tratados por GHD na infância podem atingir pico menor de massa óssea em consequência da parada do uso do GH após alcançarem a estatura final (KAUFMAN et al., 1992; SAGGESE et al., 1996).

O GH é responsável pela maturação de massa magra e pela força muscular em adolescentes e em adultos jovens (HULTHEN et al., 2001). Estudos mostram que a redução de massa óssea e muscular é mais intensa em adultos com GHD de início na infância (ATTANASIO et al., 2002). Adolescentes que continuam o tratamento com GH adquirem maior conteúdo mineral ósseo que aqueles que interrompem o tratamento (DRAKE et al., 2002; UNDERWOOD, ATTIE e BAPTISTA, 2003; SHALET et al, 2003; CARROL et al., 2004).

Redução de força e tamanho muscular, bem como o aumento da quantidade de gordura corporal, foram observados em adolescentes com GHD, após a interrupção do uso de GH (COLAO et al., 2002; UNDERWOOD, ATTIE e BAPTISTA, 2003). A comparação direta de pacientes com GHD de início na infância e pacientes com GHD de início na

---

<sup>14</sup>BORGES, O. Isometric and isokinetic knee extension and flexion torque in men and women aged 20-70. **Scand J Rehab Med**, Stockholm, v.21, n.1, p.45-53, Jan. 1989.

<sup>15</sup>RECKER, R. R. et al. Bone gain in young adult women. **JAMA**, Chicago, v.268, n.17, p.2403-2408, Nov. 1992.

vida adulta mostrou que os indivíduos com GHD desde a infância têm IMC, concentrações de IGF-1 e relação cintura/quadril menores e valores de HDL-colesterol maiores (ATTANASIO et al., 1997).

O aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares e a piora da qualidade de vida e do bem-estar são descritos em pacientes com GHD (MOLITCH et al, 2006).

A parada do tratamento com GH em adolescentes que atingiram a estatura final interfere com a morfologia e a função cardíaca. Colao et al. (2002) avaliaram o impacto da interrupção e do reinício do tratamento com RhGH sobre o risco cardiovascular, em adolescentes. O estudo mostrou que a parada da reposição de RhGH afetou o perfil lipídico e modificou a morfologia e a função cardíacas. Após a reintrodução do RhGH houve melhora dos parâmetros avaliados.

Pacientes com hipopituitarismo, com reposição das outras deficiências hormonais, sem reposição de GH, podem ter conseqüências graves em longo prazo. A mortalidade cardiovascular e cerebrovascular é o dobro da observada na população normal (ROSEN e BENGTSSON, 1990<sup>16</sup>; TOMLINSON et al., 2001<sup>17</sup>, citados por SHALET, 2004).

A reposição de GH causou efeitos positivos sobre vários fatores de risco para doenças cardiovasculares em adultos. Pfeifer et al. (1999) mostraram que o tratamento com RhGH pode reverter ou atenuar alterações ateroscleróticas recentes. Contudo, ainda precisa ser demonstrado se o uso de RhGH pode reverter a taxa de mortalidade de causa cardiovascular para níveis normais.

Além dos efeitos sobre a composição corporal e sobre o metabolismo em geral, o GH influencia a qualidade de vida e o bem-estar. A maturação psicossocial é

---

<sup>16</sup>ROSEN, T.; BENGTSSON, B. A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, London, v.336, n.8710, p.285-288, Aug. 1990.

<sup>17</sup>TOMLINSON, J. W. et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. **Lancet**, London, v.357, n.4, p.425-431, Feb. 2001.

muito importante nesta fase da vida. Adultos com GHD relatam redução do bem-estar psicológico em termos de energia, isolamento social, *distress* emocional e vida sexual quando comparados a indivíduos normais (MCGAULEY, 1989).

### 2.3.3 Reavaliação do Eixo GH-IGF-1

A secreção de GH e os níveis de IGF-1 atingem o máximo entre a metade e o final da puberdade e subsequente declinam (JUUL et al., 1994). A redução é rápida até os 20 anos de idade. A estratégia de reposição de GH em crianças difere da adotada em adultos: na infância, todos os graus de GHD são indicação para reposição; em adultos, apenas pacientes com GHD grave são tratados atualmente (GHRS, 1998; MOLITCH et al., 2006). Portanto, há necessidade de reavaliação do diagnóstico quando a maioria dos objetivos pediátricos do tratamento foram atingidos. Em adolescentes com GHD que atingiram crescimento e maturação puberal completos, o tratamento deve ser interrompido para reavaliação diagnóstica (CLAYTON et al., 2005).

Pacientes com GHD causada por defeitos genéticos ou por doenças orgânicas graves ou com MPHD podem ser excluídos da retestagem (GHRS, 2000; CLAYTON et al., 2005). Porém, há os que sugerem que todos os pacientes com GHD de início na infância devam ser reavaliados (STANHOPE, 2004).

A maioria das crianças com GHD causada por anormalidades genéticas, tumores selares ou supra-selares e aquelas que sofreram irradiação craniana, especialmente nos casos de MPHD, persistem deficientes de GH quando adultos. Contudo, há pacientes com GHD orgânica que não são deficientes de GH quando retestados no período de transição (NICOLSON et al., 1996; TAUBER et al., 1997).

A prevalência de respostas normais de GH durante a retestagem em pacientes com GHD isolada de início na infância é de aproximadamente 35%; nos casos de MPHD é de 11% (DE BOER e VAN DER VEEN, 1997). Esta percentagem depende da população estudada e pode variar de 12% a 90% (CACCIARI et al., 1992; NICOLSON et al., 1996; WACHARASINDHU et al., 1996; TAUBER et al., 1997; SIZONENKO et al., 2001).

A variabilidade da persistência de GHD de início na infância parece depender não apenas do tipo de teste e da definição de GHD utilizados nos diferentes estudos, mas também do fato da GHD ser isolada ou associada a MPHD ou a doenças orgânicas (LEONG e JOHANNSSON, 2003).

Tauber et al. (1997) mostraram que resposta normal do GH foi duas vezes mais freqüente em pacientes com GHD parcial (71%) que em indivíduos com GHD completa (36%). Ocorreu em 67% dos pacientes com GHD idiopática e em 10% dos casos de GHD orgânica, reforçando a indicação de retestagem em todos os pacientes com GHD de início na infância (TAUBER et al., 1997).

Maghnie et al. (1999) mostraram que anormalidades na RNM têm maior valor preditivo que os GHST para determinar quais pacientes com GHD de início na infância permaneceram deficientes quando atingirem a estatura final. Todos os pacientes com GHD e RNM normal tiveram secreção normal de GH nos GHST quando adultos, enquanto todos aqueles com RNM alterada tiveram GHD permanente. Os autores sugerem que pacientes com GHD e anormalidades na RNM não necessitam retestagem na vida adulta; já aqueles com GHD isolada e RNM normal devem ser retestados (MAGHNIE et al., 1999).

A reserva de GH pode ser avaliada pela medida do IGF-1 e (ou) pelos GHST. O teste recomendado atualmente é o ITT. Os testes de estímulo com GHRH e arginina ou glucagon são testes alternativos. O uso isolado de GHRH ou clonidina não está indicado (GHRs, 1998; CLAYTON et al., 2005; MOLITCH et al., 2006).

A reavaliação do eixo GH-IGF-1 deve ser feita pelo endocrinologista pediátrico, de um a três meses após a interrupção do tratamento com GH (STANHOPE, 2004).

A Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica recomenda que a extensão da reavaliação do eixo GH-IGF-1 seja feita de acordo com o grau aparente de persistência da GHD: a) alto grau – aqueles com GHD grave na infância com ou sem deficiência adicional de dois ou três hormônios hipofisários, que pode ser de causa genética definida e aqueles com GHD grave causada por anormalidades estruturais hipotálamo-hipofisárias, tumores de SNC ou pacientes que receberam altas doses de irradiação

craniana; b) baixo grau – os demais pacientes, incluindo aqueles com GHD idiopática isolada ou com uma deficiência hormonal adicional (CLAYTON et al., 2005).

Em pacientes com alto grau aparente de persistência da GHD, níveis de IGF-1  $\leq -2$  DP devem ser considerados evidência de GHD grave. Se os valores de IGF-1 forem  $> -2$  DP, deve ser realizado GHST. Se o pico de GH for baixo, o diagnóstico de GHD é reconfirmado. Se o pico de GH for acima do valor de corte, o diagnóstico de GHD deve ser reconsiderado (CLAYTON et al., 2005).

Em pacientes com baixo grau aparente de persistência da GHD, recomenda-se uma dosagem de IGF-1 e um GHST. Se ambos forem baixos, o diagnóstico de GHD é reconfirmado. Se ambos estiverem normais, o paciente pode ser dispensado, a menos que haja risco de desenvolvimento de endocrinopatias, como história de irradiação craniana. Se os testes forem discordantes, o paciente deve ser acompanhado (CLAYTON et al., 2005).

A DGH grave em adultos é definida por um pico de GH  $< 3$  ng/ml no ITT, aceito como critério para reposição de GH em adultos (GHRS, 1998; MOLITCH et al., 2006). Contudo, esta definição parece ser muito conservadora para o período de transição (MAGHNIE et al., 2005). Em crianças normais, a resposta mais exuberante do GH nos GHST ocorre no final da puberdade, com valores de GH maiores que 5 ng/ml. Foi proposto que o critério para diagnóstico de GHD grave no período de transição seja GH  $< 5$  ng/ml no ITT (CLAYTON et al., 2005). A padronização e o controle de qualidade dos ensaios de GH são decisivos nesta questão.

#### 2.3.4 Outras Reavaliações

O período de transição também é o momento para reavaliação de outras deficiências hormonais hipofisárias, insulina, glicemia, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, composição corporal, DMO e qualidade de vida (GHRS, 2000; STANHOPE, 2004).

Todos os pacientes com GHD grave devem ter RNM de hipófise e crânio. Os que fizeram o exame de imagem na infância não precisam repetir, exceto nos casos de tumores do SNC (CLAYTON et al., 2005).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES

A listagem inicial de candidatos para este estudo era de 80 pacientes. Foi possível fazer contato com 58 deles. Levando-se em conta os critérios de exclusão e inclusão, a amostra foi constituída por 47 pacientes.

Foram avaliados 47 pacientes com diagnóstico de GHD na infância, atendidos na UEP do Hospital de Clínicas UFPR, que receberam tratamento com RhGH, a partir de 1988.

O estudo foi prospectivo (convocação dos pacientes para avaliação clínica e laboratorial) e retrospectivo (revisão dos registros médicos durante o período de acompanhamento e (ou) tratamento na UEP). A fase prospectiva foi realizada no período de novembro de 2003 a maio de 2006.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

##### 3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de GHD na infância ou na adolescência. O diagnóstico de GHD foi feito pela combinação de critérios clínicos, antropométricos, laboratoriais e radiológicos (GHRs, 2000).

Antecedentes familiares, neonatais, história de possibilidade de lesão de SNC (trauma, radiação, cirurgias ou infecções) e presença ou não de estigmas de nanismo hipofisário foram os critérios clínicos utilizados.

Os critérios antropométricos foram: escore-Z da estatura menor que 2 DP negativo para a idade e sexo e (ou) 1,5 DP negativo inferior à EA, VC 1 DP abaixo da média para a IC ou redução do escore-Z da estatura acima de 0,5 DP por ano, em crianças acima dos dois anos de idade. Na ausência de baixa estatura, VC menor

que 2 DP negativo para a IC durante um ano, ou inferior a 1,5 DP negativo durante dois anos consecutivos.

Os critérios bioquímicos utilizados foram: dois GHST não responsivos ( $\text{GH} < 10\text{ng/ml}$ ) e, quando disponível, níveis baixos de IGF-1 (abaixo do segundo DP negativo para sexo e IC).

A presença de alterações radiológicas na região hipotálamo-hipofisária e o atraso de maturação óssea auxiliaram no diagnóstico de GHD.

Todos os pacientes receberam tratamento com RhGH por pelo menos um ano durante a fase de crescimento. Resposta positiva ao tratamento foi considerada indispensável para a inclusão no estudo, assim como interrupção do uso de RhGH há mais de três meses.

Os pacientes haviam completado ou estavam em fase final de crescimento {VC < 2,0cm/ano e (ou) IO > 16 anos nos meninos e > 14 anos nas meninas}.

## 3.2 DADOS COLETADOS

### 3.2.1 Prontuário Médico

O roteiro empregado para revisão dos prontuários médicos está apresentado no Apêndice 1.

Foram coletados dados sobre gestação e nascimento, história mórbida pregressa, pesos, estaturas, estágio puberal, medicações utilizadas, estatura dos pais e antecedentes mórbidos familiares. Os dados antropométricos, de estágio puberal e de outras medicações foram colhidos na primeira consulta, no início do tratamento com RhGH, aproximadamente aos seis meses de uso de RhGH e anualmente até o término do tratamento.

Também foram obtidos resultados de exames laboratoriais (dosagens hormonais) e radiológicos (IO, RX de sela túrcica, TAC e RNM de crânio).



Foram calculados:

- a) Estatura alvo em cm, pelas equações:  
 para o sexo masculino:  $EA = [(Estatura\ da\ mãe + 13) + Estatura\ do\ pai] \div 2$ ;  
 para o sexo feminino:  $EA = [(Estatura\ do\ pai - 13) + Estatura\ da\ mãe] \div 2$ .
- b) Índice de massa corpórea ( $kg/m^2$ ), calculado por meio da divisão do peso corporal (kg) pela estatura elevada ao quadrado ( $m^2$ ).
- c) Velocidade de crescimento (cm/ano) antes do tratamento, calculada com base nos dados de estatura obtidos com intervalos de pelo menos seis meses antes do início do tratamento. Em apenas quatro pacientes o período de observação foi inferior a seis meses em virtude das indiscutíveis evidências clínicas e laboratoriais de GHD. Durante o tratamento com RhGH a VC foi calculada aproximadamente a cada 12 meses. Pacientes que estavam em uso de LHRH-A foram considerados pré-púberes para análise da VC.
- d) Previsão de estatura final, pelo método de Bayley-Pinneau (BAYLEY e PINNEAU, 1952).

Peso, estatura, IMC e EA foram expressos em escores-Z para a IC e sexo, calculados pelo Programa NutStat do Epi Info<sup>TM</sup> versão 3.3.2 (Feb., 2005), utilizando como referência os dados do NCHS (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2000). A previsão de estatura final foi expressa em escore-Z, obtido pelo Genotropin® Auxology Calculator.

Foi calculada a diferença entre os escores Z da estatura atual e o da EA; entre o da estatura atual e o do início do tratamento; entre o da estatura no final do tratamento e o da estatura no início do tratamento.

Avaliação do estágio puberal foi realizada de acordo com os parâmetros de Marshall e Tanner (1969 e 1970) e o volume testicular foi medido pelo orquidômetro de Prader (ZACHMANN et al., 1974). Meninas com estágio 1 de desenvolvimento mamário e meninos com volume testicular  $\leq$  a 4ml foram considerados pré-púberes.

Os valores de GH nos GHST realizados antes do tratamento foram convertidos em ng/ml, conforme recomendado por Barbarini (2004).

### 3.2.2 Avaliação Clínica

As avaliações clínicas e laboratoriais para cada paciente foram feitas no mesmo dia, pela autora, após assinatura do termo de consentimento pelo paciente ou responsável, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Apêndice 2).

Os pacientes foram questionados sobre o uso atual de medicações, sintomas que pudessem sugerir deficiências hormonais, o acompanhamento médico atual, a escolaridade e a profissão (Apêndice 3).

Para a obtenção do peso foi utilizada balança mecânica, marca Filizolla® (São Paulo, SP), com capacidade máxima de 150kg, subdividida em 100g, aferida antes da pesagem. Pacientes foram pesados descalços e com vestimentas leves.

Para medir a estatura foi utilizado estadiômetro de alumínio, fixo em parede plana (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation®, Prior Lake, Minesota), com precisão de 0,1cm.

No exame clínico foi dada ênfase aos dados vitais, aos sinais de deficiência hormonal, à estatura, ao peso e à maturação sexual.

Dados clínicos e laboratoriais obtidos na avaliação prospectiva foram chamados de "atuais".

### 3.2.3 Avaliação Laboratorial

#### 3.2.3.1 Teste de tolerância à insulina

Foi realizado no período da manhã (entre 7h:30min. e 8h:30min.), após jejum de 12 horas e repouso de 30 minutos no leito. Após punção venosa em antebraço com *scalp* n.º 21 e coleta da amostra de sangue basal (20ml), foi administrada

insulina regular (0,1UI/kg, *in bolus*, ev). Novas amostras de sangue (10ml) foram colhidas após 20, 40 e 60 minutos, para dosagens de glicose e GH. Amostras de sangue foram colocadas em tubo fluoretado para dosagem de glicose (2,0ml) e em tubos com gel para dosagem de GH (8,0ml).

Durante o teste, a glicemia capilar foi medida em cada amostra, com glicosímetro modelo Advantage® (Roche).

Após o término das coletas os pacientes receberam lanche e foram liberados.

O teste foi considerado adequado quando a glicemia atingiu valores  $\leq$  a 40mg/dl ou valores  $\leq$  a 50% do valor basal.

O ITT foi realizado na UEP, sob a supervisão da autora, com auxílio de duas enfermeiras.

### 3.2.3.2 Outras dosagens hormonais

Na amostra basal do ITT foram dosados: IGF-1, TSH, T4 total, cortisol, LH, FSH, prolactina, testosterona (nos homens) e estradiol (nas mulheres).

### 3.2.3.3 Dosagens laboratoriais

Todos os exames laboratoriais foram feitos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR. As amostras foram mantidas em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  e analisadas em conjunto. Apenas as amostras para glicemias foram encaminhadas para dosagem imediata.

Glicemias foram obtidas por método enzimático, glucose Hexokinase II (Advia 1650, Bayer Corporation, Tarryton, NY).

IGF-1, GH, TSH, LH, FSH, T4 total, testosterona, estradiol, cortisol e prolactina foram dosados por método de quimioluminescência [Immulite 2000® (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)].

As dosagens de IGF-1 foram feitas em duplicata e amostras aleatórias foram escolhidas para repetição das demais dosagens hormonais.

No quadro 2 estão os valores de referência dos exames laboratoriais.

QUADRO 2 - VALORES DE REFERÊNCIA E SENSIBILIDADE DOS EXAMES LABORATORIAIS

EXAME	SENSIBILIDADE	VALOR DE REFERÊNCIA
IGF-1	20 ng/ml	Anexo <sup>(1)</sup>
GH	0,01 ng/ml	0,05 – 5,0 ng/ml
TSH	0,004 µUI/ml	0,4 – 4,0 µUI/ml <sup>(1)</sup>
T4 total	0,3 µg/dl	4,5 – 12,5 µg/dl <sup>(1)</sup>
LH	0,05 mUI/ml	Anexo <sup>(1)</sup>
FSH	0,1 mUI/ml	Anexo <sup>(1)</sup>
Testosterona	15 ng/ml	262 – 1.593 ng/dl <sup>(1)</sup>
Estradiol	15 pg/ml	Anexo <sup>(1)</sup>
Cortisol	0,2 µg/dl	5 - 25 µg/dl <sup>(1)</sup>
Prolactina	0,5 ng/ml	M = 2,5 – 17 ng/ml <sup>(1)</sup> F = 1,9 – 25 ng/ml <sup>(1)</sup>

(1) Valores de referência fornecidos pelo fabricante (Anexo 2).

#### 3.2.3.4 Outros exames considerados

Foram utilizados resultados de exames laboratoriais pregressos para auxiliar na interpretação dos exames atuais nos pacientes que referiam uso de reposição hormonal.

#### 3.2.3.5 Pacientes sem reposição hormonal

Pacientes que estavam hipotireoideanos e (ou) hipogonádicos foram reconvocados para repetirem o ITT e a dosagem de IGF-1 em vigência de reposição hormonal adequada (confirmada por dosagem de T4T, testosterona e estradiol).

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), foram exportados para o programa de estatística Statistica® versão 6.0 (2001). Variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas como médias mais ou menos dois DP. Variáveis assimétricas foram expressas em medianas, 10.º e 90.º percentis. Por vezes limites mínimos e máximos foram citados.

Para avaliar as diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica foi utilizado o teste t de Student. Para variáveis contínuas de distribuição assimétrica foram empregados os testes de Mann-Whitney, Wilcoxon, ANOVA de Friedman e ANOVA de Kruskal-Wallis. A diferença entre frequências foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher.

Foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA ANTES DO TRATAMENTO COM RhGH

A amostra foi composta por 47 pacientes, 32 do sexo masculino (68%) e 15 do sexo feminino (32%).

Na primeira consulta, a média da IC foi de  $9,18 \pm 3,35$  anos para o sexo masculino e de  $11,44 \pm 3,03$  anos para o sexo feminino. Entre os meninos, 30 eram pré-púberes (94%) e dois púberes (6%). Entre as meninas, cinco eram pré-púberes (33%) e 10 púberes (67%).

Houve diferença significativa de acordo com o gênero quanto à IC na primeira consulta ( $p = 0,031$ , teste t de Student) e a frequência de puberdade ( $p < 0,001$ , teste qui-quadrado de Pearson).

As médias das EA foram de  $170,09 \pm 5,64$ cm (mediana = 169,75cm; limites 159 e 184,6cm) para o sexo masculino e de  $156,82 \pm 5,04$ cm (mediana = 156cm; limites 145,5 e 163,5cm) para o sexo feminino. As médias dos escores-Z da EA foram de  $-0,87 \pm 0,85$  (mediana = -0,99; limites -2,4 e 1,09) para os meninos e de  $-1,00 \pm 0,77$  (mediana = -1,13; limites -2,74 e 0,03) para as meninas. Não houve diferença significativa no escore-Z da EA entre os gêneros ( $p = 0,637$ , teste de Mann-Whitney).

Sinais clínicos de GHD foram descritos em 38 pacientes (81%). GHD isolada ocorreu em 20 pacientes (43%) e deficiência de outros hormônios hipofisários em 27 pacientes (57%). A frequência de outras deficiências hormonais ( $n = 27$ ) foi: TSH em 25 pacientes (92%), gonadotrofinas em 22 (81%), cortisol em sete (26%), prolactina em dois (7%) e vasopressina em sete pacientes (26%).

A GHD foi considerada idiopática em 43 pacientes (91%) e orgânica em quatro pacientes (9%). As causas orgânicas foram: craniofaringeoma, astrocitoma de cerebelo, histiocitose-X e radioterapia de SNC.

Tomografia de crânio ou hipófise foi realizada em 38 pacientes (81%), sendo normal em 27 casos (71%) e alterada em 11 (29%). As anormalidades encontradas na TAC foram: hipoplasia de hipófise (8), sela vazia (1), craniofaringeoma (1) e astrocitoma de cerebelo (1).

Ressonância de crânio ou hipófise foi realizada em 10 pacientes (21%). Em quatro pacientes foram encontradas alterações: hipoplasia de haste hipofisária (1), astrocitoma de cerebelo (1) e neurohipófise não identificada (2).

O pico médio de GH no ITT foi de  $1,72 \pm 1,69$  ng/ml (mediana = 1,10; limites 0,10 e 7,50 ng/ml) e no teste da clonidina de  $2,40 \pm 2,24$  ng/ml (mediana = 1,50; limites 0,05 e 7,80 ng/ml). Num segundo ITT (n = 8) a média do pico de GH foi de  $1,79 \pm 2,05$  ng/ml (mediana = 1,23; limites 0,03 e 6,0 ng/ml) e num segundo teste da clonidina (n = 12) foi de  $2,78 \pm 3,12$  ng/ml (mediana = 1,67; limites 0,02 e 10,6 ng/ml). Não houve diferença significativa nos picos de GH entre os gêneros ( $p > 0,639$ , teste de Mann-Whitney).

#### 4.2 DADOS REFERENTES AO TRATAMENTO

No início do tratamento, a média da IC foi de  $12,68 \pm 3,03$  anos (mediana = 13,08; limites 4,08 e 18,33 anos). No grupo dos meninos, a média da IC foi de  $12,92 \pm 3,09$  anos (mediana = 13,91; limites 4,08 e 18,33 anos) e no grupo das meninas foi de  $12,17 \pm 2,92$  anos (mediana = 12,58; limites 6,75 e 16,91 anos). Vinte e oito pacientes (60%) eram pré-púberes e 19 eram púberes (40%), dos quais 11 meninas (73%) e 8 meninos (25%).

A média da IO dos meninos no início do tratamento foi de  $9,58 \pm 3,67$  anos (mediana = 11; limites 1,5 e 14 anos) e das meninas de  $9,31 \pm 3,48$  anos (mediana = 10,50; limites 2,25 e 12,50 anos). Não houve diferença significativa de IC ( $p = 0,432$ , teste t de Student) e de IO ( $p = 0,632$ , teste t de Student) entre os gêneros, mas a frequência de puberdade foi significativamente maior nas meninas ( $p = 0,004$ , teste qui-quadrado de Pearson).

O desenvolvimento puberal foi espontâneo em 28 pacientes (60%) e induzido em 19 (40%). Em 20/28 pacientes foi utilizado LHRH-A (71%). Após a interrupção do tratamento, 3/20 pacientes que receberam LHRH-A apresentaram hipogonadismo.

No grupo das meninas 11/15 apresentaram desenvolvimento puberal espontâneo (73%) e 4/15 receberam indução (27%). Todas as meninas com desenvolvimento puberal espontâneo utilizaram LHRH-A. No grupo dos meninos 17/32 pacientes tiveram desenvolvimento puberal espontâneo (53%) e 15/32 receberam indução (47%). Entre os meninos que apresentaram puberdade espontânea, 9/17 receberam LHRH-A (53%). Não houve diferença significativa entre as frequências de puberdade espontânea e induzida entre os gêneros ( $p = 0,188$ , teste qui-quadrado de Pearson).

A IC de início do desenvolvimento puberal espontâneo ou induzido está apresentada na tabela 1. Houve diferença significativa entre a IC de início de puberdade induzida e espontânea em meninas ( $p = 0,022$ , teste t de Student) e em meninos ( $p < 0,001$ , teste t de Student).

TABELA 1 - IDADE CRONOLÓGICA DE INÍCIO DE PUBERDADE ESPONTÂNEA OU INDUZIDA EM MENINOS E MENINAS

PUBERDADE	ESPONTÂNEA <sup>(1)</sup>	INDUZIDA <sup>(2)</sup>	p
Total	13,31 ± 1,78	16,40 ± 2,06	$p < 0,001$
Meninas	12,31 ± 2,02	15,68 ± 2,60	$p = 0,022$
Meninos	13,90 ± 1,37	16,59 ± 1,96	$p < 0,001$

NOTA: Idade expressa em anos.

Média ± DP

Análise pelo teste t de Student

(1)  $n = 10$  para meninas e  $n = 17$  para meninos.

(2)  $n = 4$  para meninas e  $n = 15$  para meninos.

Quando se comparou a frequência de puberdade induzida, espontânea e espontânea com bloqueio pelo uso de LHRH-A, houve diferença significativa entre meninos e meninas ( $p = 0,007$ , teste qui-quadrado de Pearson). A duração do tratamento com LHRH-A foi em média de  $1,74 \pm 0,88$  anos (limites 0,50 e 3,41 anos), sendo de  $1,93 \pm 0,99$  anos (limites 0,91 e 3,41 anos) para as meninas e de  $1,50 \pm 0,73$  anos (limites 0,50 e 2,75) para os meninos.



Os valores de escores-Z da estatura no início, primeiro ano, segundo ano e no final do tratamento estão apresentados na tabela 2. Não houve diferença entre os gêneros para os valores obtidos.

Nos gráficos 1 e 2 estão representados os escores-Z de estatura dos meninos e das meninas, respectivamente. Houve diferença significativa entre os escores-Z da estatura no início, primeiro ano, segundo ano e no final do tratamento ( $p < 0,001$ , ANOVA de Friedman). A diferença entre escores-Z da estatura no primeiro e segundo ano de tratamento foi significativa (meninos,  $p < 0,001$  e meninas  $p = 0,001$ , teste de Wilcoxon).

TABELA 2 - ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO ANO, SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO PARA MENINOS E MENINAS

ESTATURA	TOTAL	MENINOS	MENINAS	p
Início de T <sup>(1)</sup>	-3,86 ± 1,57 -3,74 (-6,55 e -1,97)	-3,91 ± 1,36 -3,82 (-5,74 e -2,20)	-3,75 ± 1,98 -3,25 (-6,88 e -1,81)	0,489
1.º ano de T <sup>(1)</sup>	-2,96 ± 1,40 -2,81 (-4,74 e -1,15)	-3,11 ± 1,33 -2,95 (-4,59 e -1,33)	-2,64 ± 1,52 -1,84 (-5,48 e -1,09)	0,232
2.º ano de T <sup>(2)</sup>	-2,59 ± 1,44 -2,40 (-4,61 e -0,76)	-2,83 ± 1,40 -3,0 (-4,77 e -1,07)	-2,08 ± 1,43 -1,87 (-4,52 e -0,66)	0,088
Final de T <sup>(3)</sup>	-1,45 ± 1,27 -1,13 (-3,69 e -0,12)	-1,59 ± 1,38 -1,40 (-3,70 e -0,12)	-1,16 ± 0,98 -1,04 (-2,96 e -0,30)	0,308

NOTA: T = tratamento.

Estatura expressa em escore-Z.

Média ± DP e mediana (10.º e 90.º percentis).

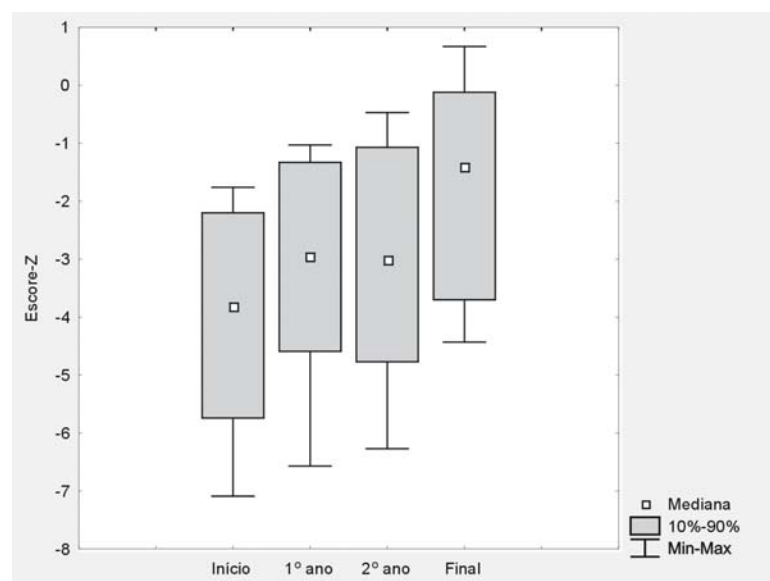
Análise pelo teste de Mann-Whitney.

(1) n = 31 para meninos e n = 15 para meninas.

(2) n = 27 para meninos e n = 13 para meninas.

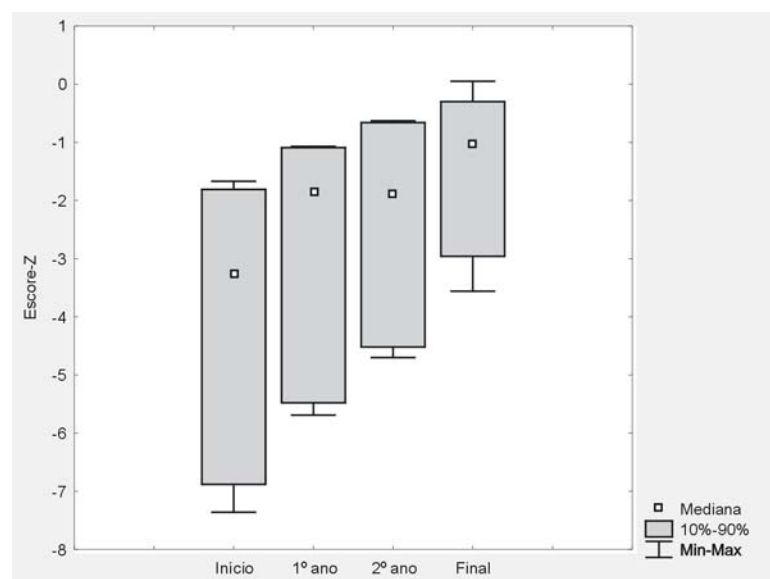
(3) n = 32 para meninos e n = 15 para meninas.

GRÁFICO 1 - COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO DOS MENINOS



ANOVA de Friedman ( $p < 0,001$ )

GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO DAS MENINAS



ANOVA de Friedman ( $p < 0,001$ )

As médias das VC pré-tratamento, no primeiro e segundo ano de tratamento para meninas e meninos estão apresentadas na tabela 3. Não houve diferença

significativa da VC pré-tratamento de crianças púberes e pré-púberes ( $p = 0,158$ , teste t de Student). No primeiro ano de tratamento, houve diferença significativa da VC apenas no grupo dos meninos, ( $p = 0,005$ , teste t de Student). Não houve diferença significativa da VC no segundo ano de tratamento entre crianças púberes e pré-púberes ( $p = 0,846$ , teste de Mann-Whitney).

No grupo de meninos pré-púberes, o escore-Z da estatura e a IO no início do tratamento foram significativamente menores que nos púberes ( $p = 0,001$  e  $p = 0,001$ , teste de Mann-Whitney).

TABELA 3 - VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (VC) PRÉ-TRATAMENTO, NO PRIMEIRO E SEGUNDO ANO DE TRATAMENTO

	MENINOS			MENINAS		
	Púberes	Pré-púberes	p	Púberes	Pré-púberes	p
VC pré-T	4,02 ± 1,47 (n = 5)	3,47 ± 1,38 (n = 23)	0,438	4,22 ± 1,36 (n = 8)	3,58 ± 1,31 (n = 5)	0,419
VC 1.º ano de T	7,81 ± 1,61 (n = 6)	10,66 ± 2,17 (n = 25)	0,005	7,30 ± 0,00 (n = 1)	10,51 ± 3,62 (n = 14)	0,406
VC 2.º ano de T	7,18 ± 1,80 (n = 10)	7,34 ± 1,69 (n = 15)	0,816	7,38 ± 2,44 (n = 5)	7,50 ± 1,97 (n = 8)	0,924

NOTA: T = tratamento.

VC expressa em cm/ano

Média ± DP

Análise pelo teste t de Student

Os valores dos escores-Z do IMC no início, primeiro ano, segundo ano e no final do tratamento estão apresentados na tabela 4. Não houve diferença significativa entre os gêneros. Também não ocorreu mudança significativa entre o início, primeiro e segundo anos de tratamento ( $p < 0,001$ , ANOVA de Friedman).

IMC  $\geq 85.^{\circ}$  percentil foi encontrado em 3/46 pacientes no início do tratamento (7%), 4/46 no primeiro ano de tratamento (9%), 2/20 no segundo ano de tratamento (10%) e em 6/46 pacientes no final do tratamento (13%).

IMC  $\leq 5.^{\circ}$  percentil ocorreu em 10/46 pacientes no início do tratamento (22%), 12/46 no primeiro ano de tratamento (26%), 8/40 no segundo ano de tratamento (20%) e em 6/46 pacientes no final do tratamento (13%) (Apêndice 4).

TABELA 4 - ESCORES-Z DO IMC NO INÍCIO, PRIMEIRO E SEGUNDO ANO E NO FINAL DO TRATAMENTO

	TOTAL	MENINOS	MENINAS	P
IMC Início de T <sup>(1)</sup> (n = 46)	-0,72 ± 1,47 -0,43 (-2,27 e 0,77)	-0,72 ± 1,40 -0,84 (-2,27 e 0,77)	-0,73 ± 1,66 -0,20 (-2,01 e 0,66)	0,614
IMC 1.º ano de T (n = 46)	-0,87 ± 1,36 -0,71 (-2,74 e 0,98)	-1,07 ± 1,53 -1,39 (-2,76 e 1,02)	-0,46 ± 0,81 -0,35 (-1,66 e 0,68)	0,156
IMC 2.º ano de T <sup>(2)</sup> (n = 40)	-0,77 ± 1,39 -0,75 (-2,70 e 0,96)	-1,01 ± 1,58 -0,86 (-3,51 e 1,30)	-0,27 ± 0,69 -0,40 (-0,92 e 0,50)	0,078
IMC Final de T <sup>(3)</sup> (n = 46)	-0,63 ± 1,38 -0,61 (-2,64 e 1,13)	-0,82 ± 1,60 -0,81 (-2,72 e 1,13)	-0,22 ± 0,63 -0,38 (-0,83 e 0,89)	0,105

NOTA: T = tratamento.

IMC expresso em escore-Z.

Resultados em média ± DP e mediana (10.º e 90.º percentis).

Análise pelo teste de Mann-Whitney.

(1) n = 31 para meninos e n = 15 para meninas.

(2) n = 27 para meninos e n = 13 para meninas.

(3) n = 32 para meninos e n = 15 para meninas.

No final do tratamento a média da IC foi de  $17,96 \pm 1,96$  anos (mediana = 17,66; limites 14,58 e 23,08 anos) para o sexo masculino e de  $16,07 \pm 2,08$  anos (mediana = 15,75; limites 13,08 e 20 anos) para o sexo feminino. Houve diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,004$ , teste t de Student).

No final do tratamento a média da IO dos meninos ( $n = 24$ ) foi de  $14,92 \pm 1,12$  anos (mediana = 15,50; limites 12,50 e 16 anos) e das meninas ( $n = 10$ ) de  $13,75 \pm 1,06$  anos (mediana = 13,75; limites 12 e 15 anos) ( $p = 0,006$ , teste de Mann-Whitney).

A duração média do tratamento foi de  $4,51 \pm 2,42$  anos (mediana = 4,25 anos; limites 1,16 e 11,75 anos). Para os meninos, foi de  $4,88 \pm 2,58$  anos (mediana = 5,03; limites 1,33 e 11,75 anos) e para as meninas de  $3,72 \pm 1,88$  (mediana = 3,0; limites 1,16 e 8,41 anos), sem diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,120$ , teste de Mann-Whitney).

A dose média de RhGH utilizada foi de  $0,10 \pm 0,01$  UI/kg/dia (mediana = 0,10; limites 0,09 e 0,12 UI/kg/dia) ou  $0,03 \pm 0,003$  mg/kg/dia (mediana = 0,03; limites 0,03 e 0,04 mg/kg/dia), sem diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,137$ , teste de Mann-Whitney).

O tratamento foi regular em 60% dos pacientes e irregular em 40%. A interrupção do tratamento ocorreu por decisão médica em 77% dos pacientes e a pedido do paciente e (ou) dos familiares em 23%.

#### 4.3 AVALIAÇÃO ATUAL

O nível de escolaridade referido pelos pacientes foi ensino médio completo (53%), médio incompleto (15%), fundamental completo (15%), fundamental incompleto (4%), superior incompleto (11%) e superior completo (2%).

A média da IC atual foi de  $21,35 \pm 2,95$  anos nos pacientes do sexo masculino e de  $19,0 \pm 3,0$  anos no feminino, sendo esta diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,014$ , teste t de Student).

Os valores da EA, escore-Z da EA, estatura atual e escore-Z da estatura atual estão na tabela 5.

Nos gráficos 3 e 4 estão representadas a estatura atual e a EA dos pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente. Nos gráficos 5 e 6, os escores-Z da estatura atual e da EA dos pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente.

TABELA 5 - EA, ESCORE-Z DA EA, ESTATURA ATUAL E ESCORE-Z DA ESTATURA ATUAL

	TOTAL	MASCULINO	FEMININO	p
EA <sup>(1)</sup>		170,09 ± 5,64 169,75 (162,5 e 176,9)	156,82 ± 5,04 156 (150 e 163,5)	< 0,001 <sup>(3)</sup>
Escore-Z da EA <sup>(1)</sup>	-0,91 ± 0,82 -1,03 (-2,05 e 0,03)	-0,87 ± 0,85 -0,99 (-1,99 e 0,35)	-1,00 ± 0,77 -1,13 (-2,05 e 0,03)	0,791 <sup>(4)</sup>
Estatura atual <sup>(2)</sup>		165,85 ± 9,4 168,75 (150 e 176)	157,73 ± 5,62 159,5 (148,6 e 162)	< 0,001 <sup>(4)</sup>
Escore-Z da estatura atual <sup>(2)</sup>	-1,23 ± 1,24 -0,89 (-3,41 e -0,09)	-1,43 ± 1,35 -1,07 (-3,71 e 0,02)	-0,81 ± 1,05 -0,52 (-2,27 e -0,18)	0,112 <sup>(4)</sup>

NOTA: EA = estatura alvo.

EA e estatura atual expressas em cm.

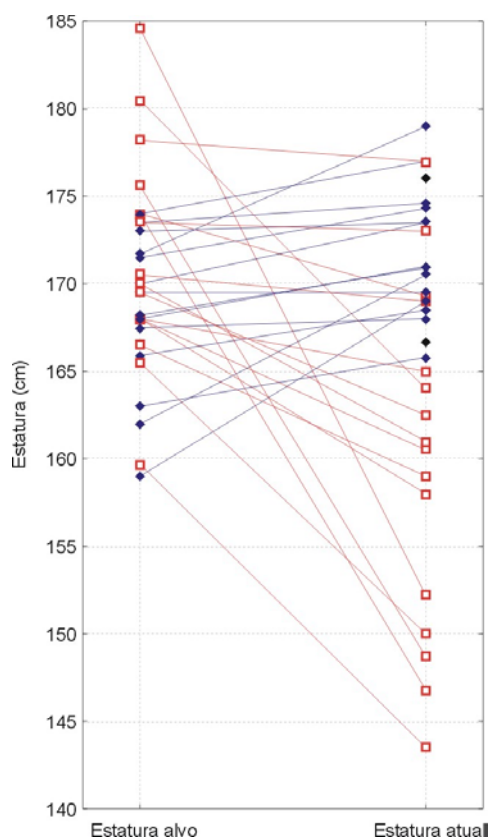
(1) n = 30 para o sexo masculino e n = 15 para o sexo feminino.

(2) n = 32 para o sexo masculino e n = 15 para o sexo feminino.

(3) Teste t de Student.

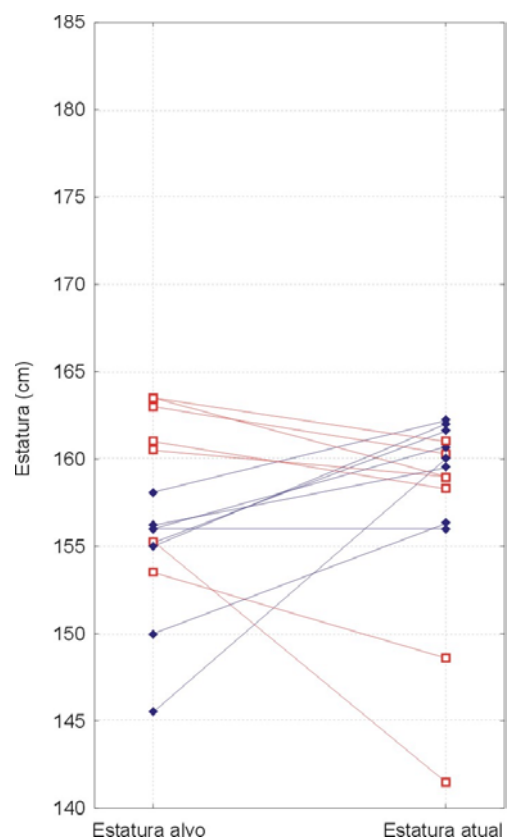
(4) Teste de Mann-Whitney.

GRÁFICO 3 - COMPARAÇÃO ENTRE ESTATURA ATUAL E EA DOS PACIENTES DO SEXO MASCULINO



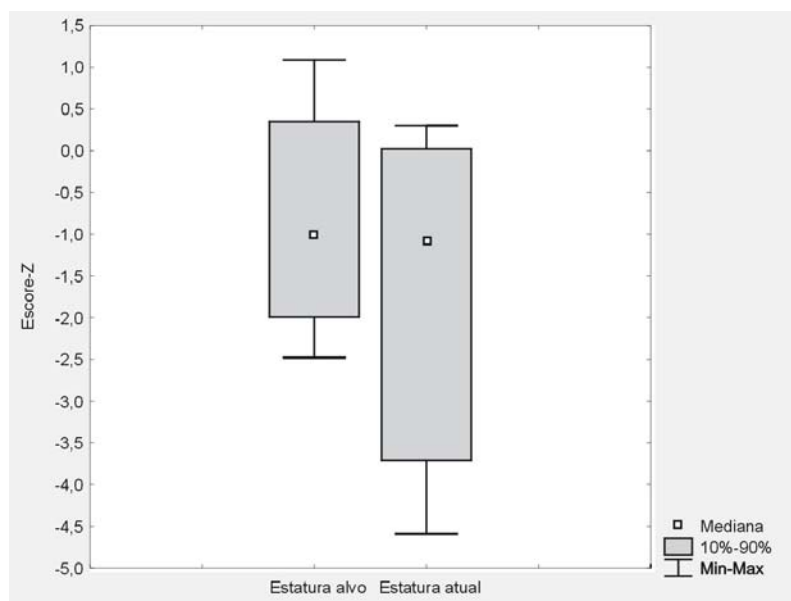
Teste de Wilcoxon (p = 0,091)

GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO ENTRE ESTATURA ATUAL E EA DOS PACIENTES DO SEXO FEMININO



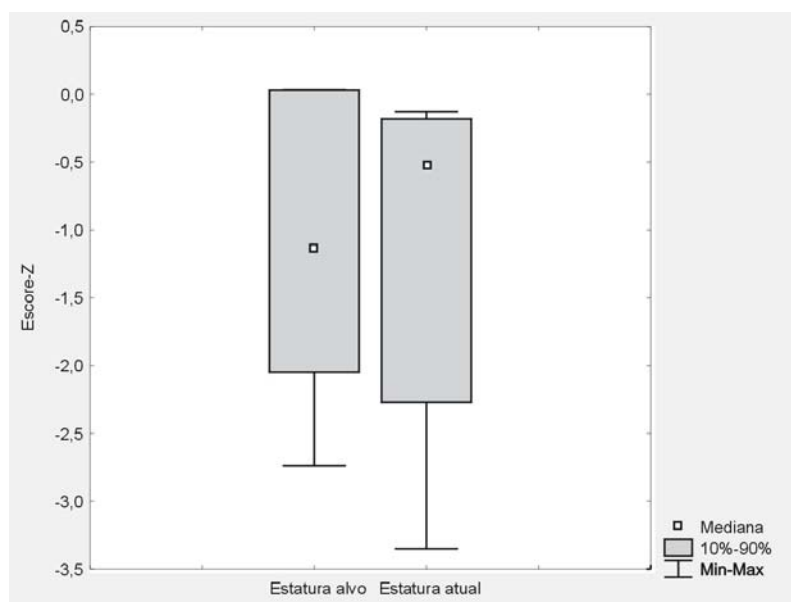
Teste de Wilcoxon (p = 0,396)

GRÁFICO 5 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DOS PACIENTES DO SEXO MASCULINO



Teste de Wilcoxon ( $p = 0,078$ )

GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DOS PACIENTES DO SEXO FEMININO



Teste de Wilcoxon ( $p = 0,362$ )

Os valores das diferenças entre os escores-Z da estatura no final do tratamento e no início do tratamento, entre os escores-Z da estatura atual e no início do tratamento e entre os escores-Z da estatura atual e o da EA estão na tabela 6. No gráfico 7 estão representados os escores-Z da estatura de início e final do tratamento, da estatura atual e da EA.

TABELA 6 - DIFERENÇAS ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA DO INÍCIO E DO FINAL DO TRATAMENTO, ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DO INÍCIO DO TRATAMENTO, ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA

	TOTAL	MASCULINO	FEMININO	p
DEZ <sup>(1)</sup> (final – início)	2,38 ± 1,53 2,07 (0,91 e 4,76)	2,28 ± 1,33 2,14 (0,92 e 3,98)	2,59 ± 1,91 1,83 (0,91 e 5,66)	0,971
DEZ <sup>(2)</sup> (atual – início)	2,62 ± 1,40 2,39 (1,15 e 4,96)	2,46 ± 1,17 2,35 (1,18 e 3,77)	2,94 ± 1,79 2,43 (1,08 e 5,75)	0,681
DEZ <sup>(1)</sup> (atual – EA)	-0,34 ± 1,38 -0,04 (-2,13 e 1,15)	-0,60 ± 1,46 -0,10 (-2,96 e 0,85)	0,19 ± 1,05 0,0 (-0,76 e 1,16)	0,106

NOTA: DEZ = diferença de escore-Z da estatura.

Média ± DP.

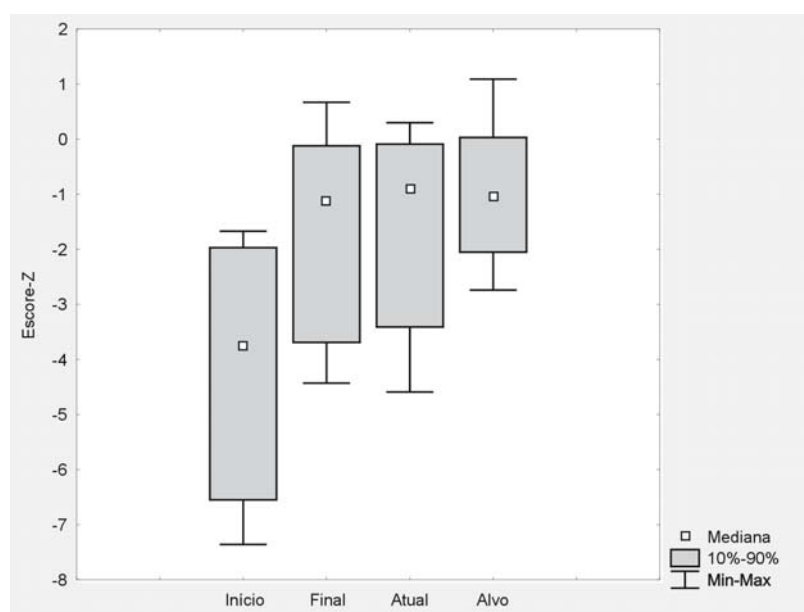
Mediana (10.º e 90.º percentis).

Análise pelo teste de Mann-Whitney.

(1) n = 30 para o sexo masculino e n = 15 para o sexo feminino.

(2) n = 31 para o sexo masculino e n = 15 no sexo feminino.

GRÁFICO 7 - ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO, DA ESTATURA ATUAL E DA EA



Teste ANOVA de Friedman ( $p < 0,001$ )

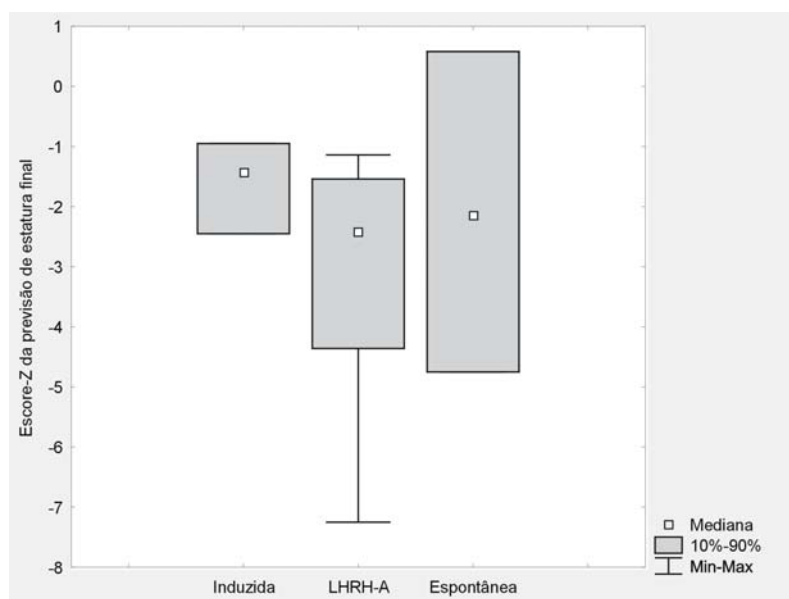


O escore-Z da estatura atual não apresentou diferença significativa quando comparado ao escore-Z da EA ( $p = 0,078$  nos pacientes do sexo masculino e  $p = 0,362$  no feminino, teste de Wilcoxon). O escore-Z da estatura atual foi igual ou maior que o escore-Z da EA em 43% (13/30) dos pacientes do sexo masculino e em 47% (7/15) dos pacientes do sexo feminino. Não houve diferença significativa de freqüências entre os gêneros ( $p = 0,526$ , teste qui-quadrado de Pearson).

De acordo com a evolução puberal os pacientes foram separados em três grupos: puberdade induzida, puberdade espontânea e puberdade espontânea com uso de LHRH-A. Os três grupos foram comparados (ANOVA de Kruskal-Wallis) e não houve diferença nos escores-Z da previsão de estatura final no início do tratamento ( $p = 0,070$ ), nos escores-Z da estatura atual ( $p = 0,565$ ) e na diferença entre escores-Z da estatura atual e da EA ( $p = 0,490$ ). Contudo, houve diferença significativa nos escores-Z da estatura no início do tratamento ( $p = 0,037$ ). Esta diferença foi significativa entre os pacientes com puberdade induzida e os com puberdade espontânea que utilizaram LHRH-A ( $p = 0,028$ , teste de Dunn).

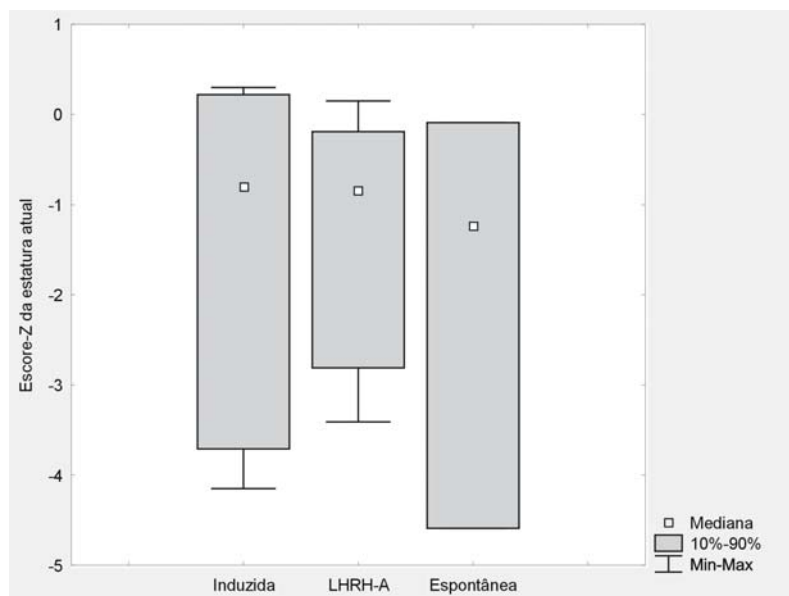
Nos gráficos 8, 9, 10 e 11 estão representados os escores-Z da previsão de estatura final no início do tratamento, escores-Z da estatura atual, diferença entre escores-Z da estatura atual e da EA e escores-Z da estatura no início do tratamento, respectivamente, de acordo com a evolução puberal.

GRÁFICO 8 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO INÍCIO DO TRATAMENTO DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL



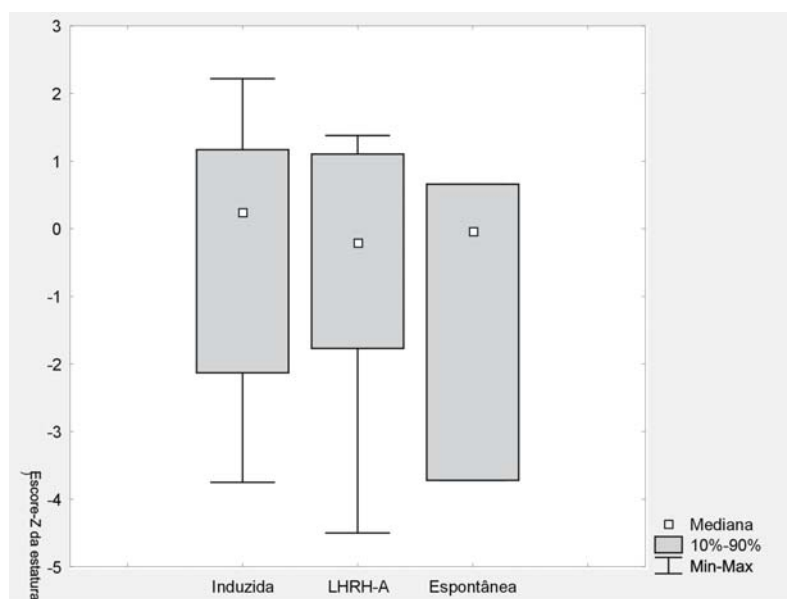
Teste ANOVA de Kruskal Wallis ( $p = 0,070$ )

GRÁFICO 9 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL



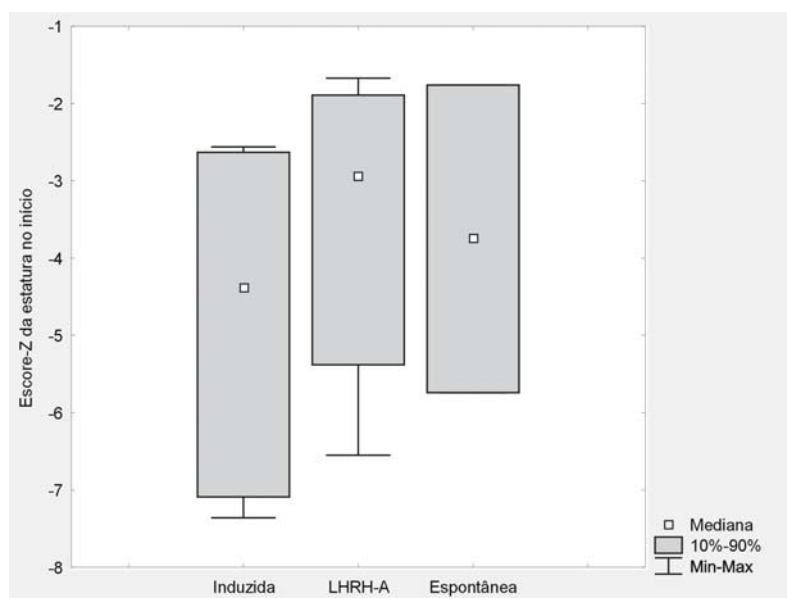
Teste ANOVA de Kruskal Wallis ( $p = 0,565$ )

GRÁFICO 10 - COMPARAÇÃO DA DIFERENÇA ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DA EA DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL



Teste ANOVA de Kruskal Wallis ( $p = 0,490$ )

GRÁFICO 11 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PUBERAL



Teste ANOVA de Kruskal Wallis ( $p = 0,037$ )

IMC atual  $\geq 85.^{\circ}$  percentil foi obtido em oito pacientes (17%) e IMC  $\leq 5.^{\circ}$  percentil em quatro casos (9%) (Apêndice 4).

Na avaliação clínica atual, 60% dos pacientes apresentavam maturação sexual incompleta. Estavam em acompanhamento médico 57% deles e 43% referiam uso de reposição hormonal. Nenhum deles fazia reposição de GH.

#### 4.4 DADOS LABORATORIAIS

Durante o ITT, 74% dos pacientes (35/47) apresentaram pico máximo de GH  $< 5\text{ng/ml}$ , no sexo masculino 75% (24/32) e no feminino 73% (11/15). Não houve diferença entre os gêneros ( $p = 1,0$ , teste exato de Fisher). Os valores de GH e glicemias do ITT estão apresentados no Apêndice 5.

Valores basais de IGF-1 estavam abaixo dos valores de referência para a idade em 72% dos pacientes (34/47), no sexo masculino em 75% (24/32) e no feminino em 67% (10/15). Não houve diferença entre os gêneros ( $p = 0,727$ , teste exato de Fisher). Os valores de IGF-1 estão podem ser vistos no Apêndice 5.

IGF-1 baixo e pico de GH  $< 5\text{ng/ml}$  foram observados em 70% dos pacientes (33/47), no sexo masculino em 72% (23/32) e no feminino em 67% (10/15). IGF-1 normal e pico de GH  $< 5\text{ng/ml}$  ocorreram em 2 pacientes (n.º 27 e 47) e IGF-1 baixo e pico de GH  $> 5\text{ng/ml}$  em 1 paciente (n.º 15).

Foram considerados GHD 72% dos pacientes (34/47), no sexo masculino 75% (24/32) e no feminino 67% (10/15). Destes, 79% (27/34) apresentaram MPHD e 21% (7/34) GHD isolada. MPHD ocorreu em 79% dos pacientes do sexo masculino e em 80% do feminino. Não houve diferença entre os gêneros na ocorrência de GHD ( $p = 0,727$ , teste exato de Fisher), GHD isolada ( $p = 1,0$ , teste exato de Fisher) ou MPHD ( $p = 1,0$ , teste exato de Fisher).

Excluindo-se a prolactina, o número de deficiências hormonais associadas foi: uma deficiência em seis pacientes (22%), duas em nove pacientes (33%), três em nove pacientes (33%) e quatro em três pacientes (12%).

Entre os pacientes com MPHD ( $n = 27$ ), 26 apresentam hipotireoidismo (96%), 22 hipogonadismo (81%), 13 hipocortisolismo (48%), 2 hipoprolactinemia (7%) e 7 diabetes insípido (26%). Deficiências hormonais não detectadas previamente foram: hipotireoidismo (1 caso), hipocortisolismo (5 casos) e hipogonadismo (1 caso).

Entre os pacientes com MPHD, 55% (15/27) faziam reposição hormonal e 45% (12/27) não faziam.

Valores basais de T4T foram normais em 72% dos pacientes (34/47) e abaixo do limite de normalidade em 28% (13/47) (Apêndice 5). Níveis normais de T4T associados com GHD, foram encontrados em 63% (20/32) dos pacientes do sexo masculino e em 93% (14/15) do sexo feminino. Houve diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,037$ , teste exato de Fisher).

Pacientes considerados GHD com T4T abaixo do limite de normalidade ( $n = 13$ ) foram comparados com os que apresentavam GHD e T4T normal ( $n = 21$ ). Não houve diferença no pico de GH obtido na retestagem ( $p = 0,772$ ), no pico de GH no ITT ( $p = 0,670$ ) e no teste da clonidina ( $p = 0,940$ ) realizados antes do tratamento com RhGH (teste de Mann-Whitney).

Hipotireoidismo, considerando-se exames realizados previamente em pacientes que faziam reposição de *L*-tiroxina, foi diagnosticado em 55% dos pacientes (26/47), 59% (19/32) dos pacientes do sexo masculino e 47% (7/15) do sexo feminino. Não houve diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,414$ , teste qui-quadrado de Pearson).

Valores basais de TSH estavam acima do limite de normalidade em 11% dos pacientes (5/47) (Apêndice 5).

Hipogonadismo, considerando-se exames realizados previamente em pacientes que faziam reposição de hormônios esteróides sexuais, foi constatado em 47% dos pacientes (22/47). Valores basais de LH, FSH, testosterona e estradiol estão apresentados no Apêndice 5. A concentração de testosterona estava normal em 72% dos pacientes do sexo masculino (23/32).

Valores basais normais de cortisol foram encontrados em 72% dos pacientes (34/47). Hipocortisolismo, considerando exames realizados previamente em pacientes que faziam reposição de glicocorticóide, foi constatado em 28% dos pacientes (13/47) (Apêndice 5).

Valores basais de prolactina estavam dentro do limite de normalidade em 93% dos pacientes (45/47) (Apêndice 5).

Os valores de GH obtidos no ITT, IGF-1, T4T, testosterona e estradiol dos pacientes que não faziam reposição adequada de *L*-tiroxina (10/13) ou de hormônios esteróides sexuais (4/8), que compareceram para repetição dos exames em vigência de reposição, estão no Apêndice 6.

Os picos de GH no ITT não foram significativamente diferentes dos obtidos quando se repetiu o ITT em vigência de reposição adequada de *L*-tiroxina ( $p = 0,068$ , teste de Wilcoxon). O pico de GH foi  $< 3\text{ng/ml}$  em todos os pacientes. Também não houve diferença significativa entre as médias dos valores de IGF-1 ( $p = 0,935$ , teste *t* de Student).

Nos pacientes com hipogonadismo, com a reposição de hormônios esteróides sexuais, os picos de GH permaneceram  $< 3\text{ng/ml}$  e os valores de IGF-1 abaixo do limite de normalidade.

Na tabela 7 são mostradas as comparações entre pacientes com e sem GHD na retestagem das variáveis: escore-Z da estatura no início do tratamento, VC e ganho de escore-Z de estatura no primeiro ano de tratamento, duração do tratamento, escore-Z da estatura atual, escore-Z do IMC atual, diferenças entre escores-Z de estatura do final e início do tratamento, entre escores-Z de estatura atual e início do tratamento e entre os escores-Z da estatura atual e o da EA. Houve diferença significativa entre os escores-Z da estatura do início do tratamento ( $p < 0,001$ , teste de Mann-Whitney), VC ( $p = 0,021$ , teste *t* de Student) e ganho de escore-Z no primeiro ano de tratamento ( $p = 0,024$ , teste de Mann-Whitney), diferença entre escore-Z da estatura no final e no início do tratamento ( $p = 0,004$ ,

teste de Mann-Whitney) e entre o escore-Z da estatura atual e no início do tratamento ( $p < 0,001$ , teste de Mann-Whitney).

Nos gráficos 12, 13 e 14 estão representados os escores-Z da estatura de início do tratamento, VC e ganho de escore-Z no primeiro ano de tratamento dos pacientes com e sem GHD na retestagem.

TABELA 7 - COMPARAÇÕES ENTRE PACIENTES COM E SEM GHD NA RETESTAGEM

	COM GHD	SEM GHD <sup>(4)</sup>	P
Estatura no início do T <sup>(1)</sup>	-4,41 ± 1,46 -4,41 (-6,64 e -2,56)	-2,47 ± 0,78 -2,20 (-3,82 e -1,76)	< 0,001 <sup>(6)</sup>
VC no 1.º ano T <sup>(1)</sup>	10,75 ± 2,88 10,60 (7,30 e 13,90)	8,69 ± 1,83 8,80 (6,60 e 10,70)	0,021 <sup>(5)</sup>
Duração do T <sup>(2)</sup>	4,85 ± 2,62 4,29 (1,91 e 8,41)	3,62 ± 1,54 3,0 (1,58 e 5,41)	0,157 <sup>(6)</sup>
Ganho de estatura no 1.º ano T <sup>(1)</sup>	1,03 ± 0,63 0,97 (0,54 e 1,45)	0,57 ± 0,31 0,62 (0,15 e 0,82)	0,024 <sup>(6)</sup>
Estatura atual <sup>(2)</sup>	-1,42 ± 1,37 -0,99 (-3,71 e -0,12)	-0,73 ± 0,64 -0,62 (-1,54 e -0,09)	0,146 <sup>(6)</sup>
IMC atual <sup>(2)</sup>	-0,33 ± 1,26 0,09 (-1,44 e 1,67)	-0,55 ± 0,92 -0,70 (-1,67 e 0,62)	0,186 <sup>(5)</sup>
DEZ final e início do T <sup>(3)</sup>	2,77 ± 1,62 2,47 (1,15 e 5,19)	1,42 ± 0,65 1,42 (0,58 e 2,30)	< 0,001 <sup>(6)</sup>
DEZ atual e início do T <sup>(1)</sup>	2,97 ± 1,50 2,67 (1,18 e 5,01)	1,73 ± 0,43 1,74 (1,08 e 2,35)	< 0,001 <sup>(6)</sup>
DEZ atual e EA <sup>(3)</sup>	-0,49 ± 1,56 -0,23 (-2,21 e 1,15)	0,03 ± 0,66 -0,04 (-0,65 e 1,05)	0,408 <sup>(6)</sup>

NOTA: T = tratamento.

DEZ = diferença entre escores-Z da estatura.

Estatura e IMC expressos em escore-Z.

VC expressa em cm/ano.

Média ± DP.

Mediana (10.º e 90.º percentis).

(1) No grupo com GHD - n = 33.

(2) No grupo com GHD - n = 34.

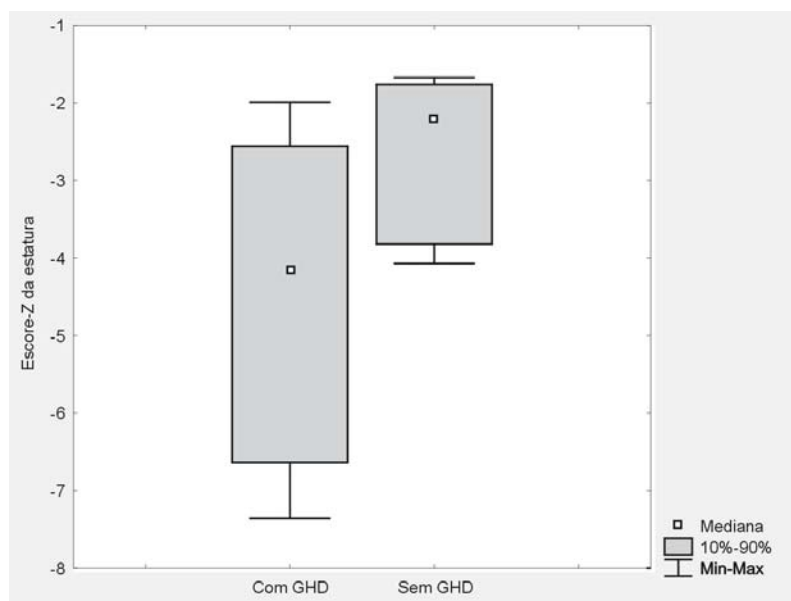
(3) No grupo com GHD - n = 32.

(4) No grupo sem GH - n = 13.

(5) Análise pelo teste t de Student.

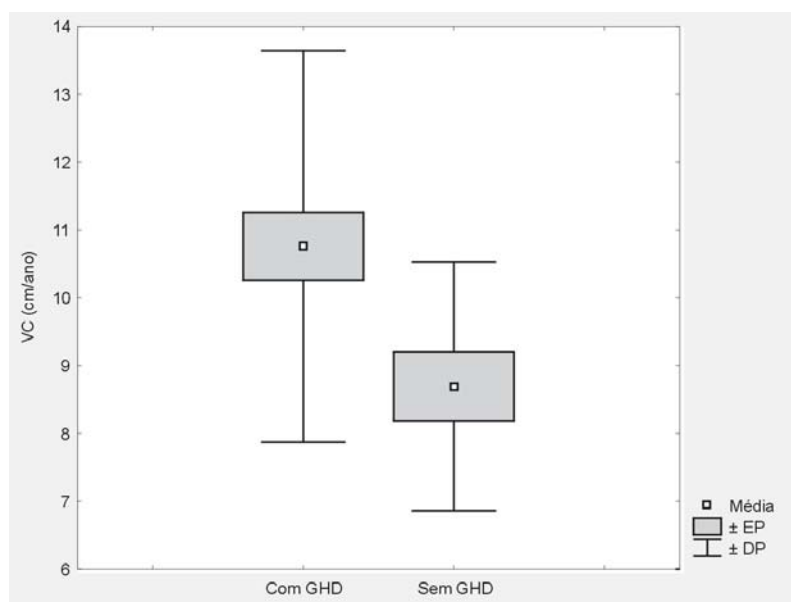
(6) Análise pelo teste de Mann-Whitney.

GRÁFICO 12 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES-Z DA ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD



Teste de Mann Whitney ( $p < 0,001$ )

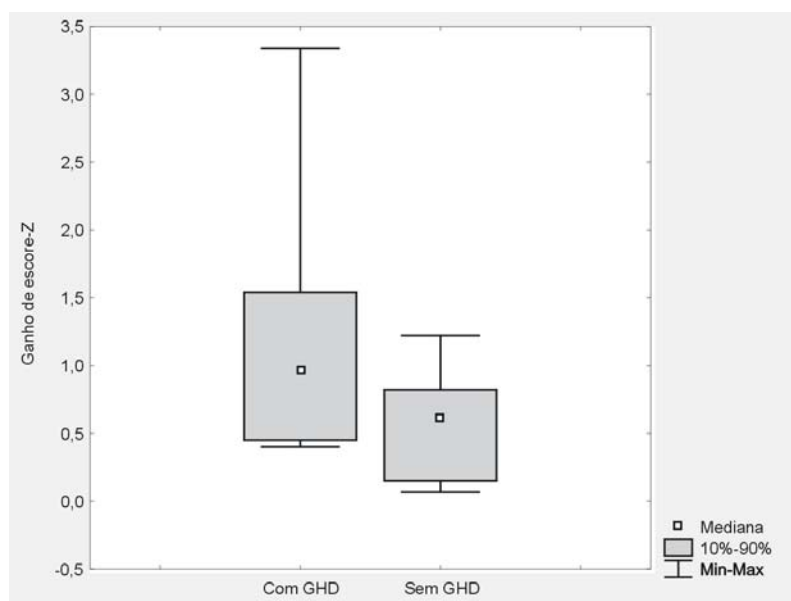
GRÁFICO 13 - COMPARAÇÃO ENTRE AS VC NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD



Teste t de Student ( $p = 0,021$ )



GRÁFICO 14 - COMPARAÇÃO ENTRE O GANHO DE ESCORE-Z DE ESTATURA NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM E SEM GHD



Teste de Mann Whitney ( $p = 0,024$ )

Na tabela 8 são mostradas as comparações entre pacientes com MPHD e GHD isolada quanto ao escore-Z da estatura no início do tratamento, VC e ganho de escore-Z de estatura no primeiro ano de tratamento, duração do tratamento, escore-Z da estatura atual, escore-Z do IMC atual, diferenças entre escore-Z de estatura no final e início do tratamento, entre escore-Z de estatura atual e início do tratamento e entre o escore-Z da estatura atual e o da EA. Houve diferença significativa apenas na diferença entre escores-Z da estatura atual e estatura de início de tratamento ( $p = 0,038$ , teste de Mann-Whitney).

TABELA 8 - COMPARAÇÕES ENTRE PACIENTES COM MPHD E GHD ISOLADA NA RETESTAGEM

	MPHD	GHD isolada	p
Estatura no início do T <sup>(1)</sup>	-4,56 ± 1,48 -4,47 (-6,88 e -2,63)	-3,86 ± 1,35 -4,13 (-5,74 e -1,99)	0,266 <sup>(4)</sup>
VC no 1.º ano T <sup>(1)</sup>	10,90 ± 3,04 10,90 (6,90 e 14,0)	10,20 ± 2,28 8,90 (8,40 e 13,50)	0,552 <sup>(5)</sup>
Duração do T <sup>(2)</sup>	4,74 ± 2,27 4,33 (1,58 e 7,83)	5,28 ± 3,89 3,50 (1,91 e 11,75)	0,915 <sup>(5)</sup>
Ganho de estatura no 1.º ano T <sup>(1)</sup>	1,08 ± 0,67 0,98 (0,47 e 2,04)	0,84 ± 0,47 0,65 (0,40 e 1,54)	0,366 <sup>(5)</sup>
Estatura atual <sup>(2)</sup>	-1,30 ± 1,31 -0,89 (3,71 e 0,02)	-1,89 ± 1,59 -1,30 (-4,59 e -0,47)	0,337 <sup>(5)</sup>
IMC atual <sup>(2)</sup>	0,0 ± 1,24 0,17 (-1,57 e 1,67)	-0,17 ± 1,42 -0,50 (-1,44 e 2,46)	0,756 <sup>(4)</sup>
DEZ final e início do T <sup>(3)</sup>	2,99 ± 1,66 2,66 (1,15 e 5,66)	2,0 ± 1,24 1,56 (0,44 e 4,12)	0,157 <sup>(5)</sup>
DEZ atual e início do T <sup>(1)</sup>	3,23 ± 1,50 2,86 (1,67 e 5,75)	1,97 ± 1,09 1,56 (0,72 e 3,77)	0,038 <sup>(5)</sup>
DEZ atual e EA <sup>(1)</sup>	-0,26 ± 1,46 0,03 (-2,13 e 1,17)	-1,48 ± 1,75 -1,20 (-4,50 e 0,62)	0,086 <sup>(4)</sup>

NOTA: T = tratamento.

DEZ = diferença entre escores-Z da estatura.

Estatura e IMC expressos em escore-Z.

VC expressa em cm/ano.

Média ± DP.

Mediana (10.º e 90.º percentis).

(1) MPHD: n = 26.

(2) MPHD: n = 27.

(3) MPHD: n = 25.

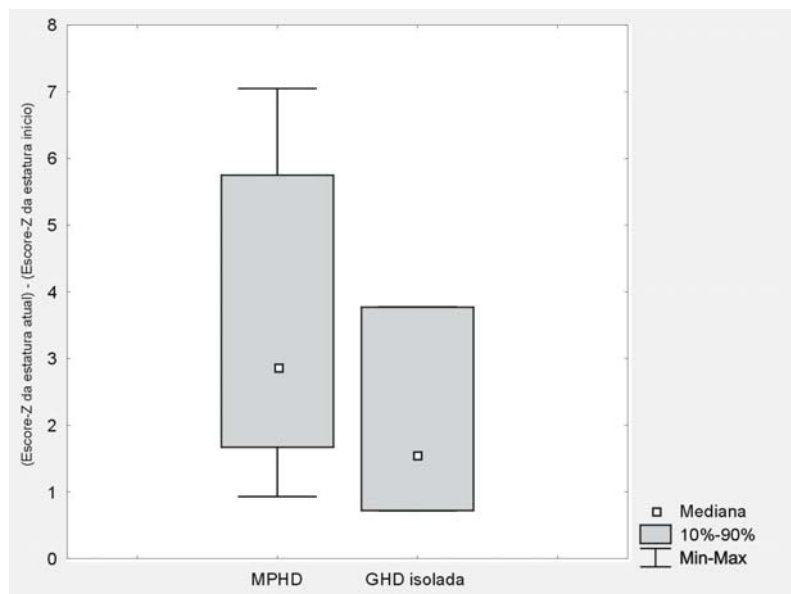
GHD isolada: n = 7, exceto para DEZ estatura atual e EA (n = 6).

(4) Análise pelo teste t de Student.

(5) Análise pelo teste de Mann-Whitney.

No gráfico 15 está representada a comparação entre a diferença de escores-Z da estatura atual e da estatura de início do tratamento entre pacientes com MPHD e GHD isolada.

GRÁFICO 15 - COMPARAÇÃO DA DIFERENÇA ENTRE ESCORES-Z DA ESTATURA ATUAL E DO INÍCIO DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM MPHD E GHD ISOLADA



Teste de Mann-Whitney ( $p = 0,038$ )

## 5 DISCUSSÃO

No Estado do Paraná, o programa de fornecimento gratuito do RhGH foi implantado no ano de 1995. Antes dessa data, pacientes atendidos na UEP dependiam de recursos financeiros próprios para o tratamento.

Quando Butenandt et al. (1998), na Alemanha, convocaram 130 adultos com GHD tratados na infância para reavaliação, apenas 51 pacientes atenderam à convocação. Levando-se em conta as freqüentes mudanças de endereço e o padrão socioeconômico da nossa população, o número de 58 pacientes que compareceram para reavaliação, de um total de 80 cadastrados na UEP, foi considerado expressivo.

### 5.1 AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA

A maioria dos pacientes desta amostra (68%) é do sexo masculino, assim como descrito por outros autores (BLETHEN et al., 1997; CACCIARI, CICOGNARI e PIRAZZOLI, 1997; JUUL et al., 1997; CAREL et al., 2002), em concordância com os dados de Estrada (1997), que refere que a GHD idiopática é mais freqüente em meninos (relação de 2:1).

Neste estudo a IC da primeira consulta foi significativamente menor nos meninos que nas meninas, refletindo provavelmente maior preocupação com baixa estatura no sexo masculino. Presença de puberdade na primeira consulta foi significativamente mais freqüente nas meninas, o que pode ser explicado pelo fato de a IC ter sido maior na primeira consulta e a idade de início da puberdade ser sabidamente menor em meninas (RANKE et al., 1997).

As médias dos escores-Z da EA de meninos e meninas foram semelhantes, como esperado quando se utiliza a mesma população de referência para homens e mulheres.

Sinais clássicos de GHD foram descritos em 81% dos pacientes, sugerindo que a maioria apresentava GHD grave. GHD isolada ocorreu em 43% dos pacientes

e deficiência de outros hormônios hipofisários em 57% dos pacientes, enquanto na literatura a GHD isolada é mais freqüente (TOODGOOD e SHALET, 1997). A freqüência maior de MPHD nos pacientes da UEP pode indicar a presença de anormalidades genéticas não diagnosticadas, já que na maioria dos pacientes com MPHD não foi identificada causa orgânica. Além disso, sabe-se que a evolução para deficiências hormonais adicionais pode ocorrer (DATTANI, 2004).

A deficiência de TSH foi a deficiência hormonal mais freqüentemente associada, conforme descrito na literatura (CAMACHO-HÜBNER e SAVAGE, 2002).

Deficiência idiopática de GH ocorreu em 91% dos pacientes, dado semelhante ao relatado na literatura (LONGOBARDI et al., 1996; TAUBER et al., 1997; CAMACHO-HÜBNER e SAVAGE, 2002).

Foi realizada TAC de crânio ou hipófise em 81% dos pacientes, tendo sido encontradas anormalidades em 29% dos casos. Apesar de a RNM ser mais acurada que a TAC para avaliação da região hipotálamo-hipofisária (MAGHNIE et al., 1990<sup>18</sup> citado por MAGHNIE et al., 1991), este exame foi realizado em apenas 21% dos pacientes, pelo fato de existirem cotas limitadas para realização de RNM para pacientes ambulatoriais no Hospital de Clínicas da UFPR.

Os picos máximos de GH obtidos nos GHST prévios ao tratamento foram baixos, o que mostra que a maioria dos pacientes apresentava GHD grave. Vale lembrar que, quando estes pacientes iniciaram o tratamento, os critérios para diagnóstico de GHD eram mais rígidos que os atuais, e que, por ser um centro de referência, a UEP recebe os casos mais graves.

Embora a IC das meninas na primeira consulta tenha sido significativamente maior, não houve diferença significativa da IC de início de tratamento em relação aos meninos. A IC de início de tratamento ( $12,92 \pm 3,09$  anos para meninos e  $12,17 \pm 2,92$  anos para meninas), apesar de semelhante à relatada em outros

---

<sup>18</sup>MAGHNIE, M. et al. Hypothalamic pituitary dwarfism: comparison between MR imaging and CT findings. **Pediatr Radiol**, Germany, v.20, n.4, p.229-235, 1990.

estudos (TAUBER et al., 1997; BLETHEN et al., 1997; CACCIARI, CICOGNARI e PIRAZZOLI, 1997; CAREL et al., 2002), ainda é considerada alta.

Para melhorar a estatura final dos pacientes com GHD, o tratamento deve ser iniciado precocemente, para permitir que as crianças recuperem o máximo de seus déficits de crescimento antes da puberdade (REITER, 2006), já que a percentagem de estatura adulta que se ganha durante a puberdade é de 12 a 20% e ainda pode ser limitada biologicamente (AUGUST, JULIUS e BLETHEN, 1998; REITER e ROSENFELD, 2003). Geralmente pacientes com GHD isolada iniciam desenvolvimento puberal espontâneo com IC maior que as crianças normais. Entretanto, a progressão puberal é mais rápida, possivelmente resultando em estirão puberal menor (BOURGUIGNON, 1988).

No início do tratamento, 40% dos pacientes já eram púberes, sendo esta frequência significativamente maior nas meninas. Apesar de ser uma frequência elevada, encontra-se dentro da variação descrita na literatura: 23% (THOMAS et al., 2001b) a 58% dos pacientes (CACCIARI et al., 1997).

A IC de início espontâneo da puberdade foi significativamente menor que a IC de indução da puberdade. A IC de indução de puberdade nos pacientes da UEP ( $16,59 \pm 1,96$  anos para meninos e  $15,68 \pm 2,60$  para meninas) foi aparentemente menor que a relatada nos primeiros estudos na literatura, que variou de 18,5 a 20,5 anos nos meninos e de 18,5 a 19,5 anos nas meninas (BOURGUIGNON et al., 1986; HIBI et al., 1989; FRISCH e BIRNBACHER, 1995). Recentemente, outros autores relataram IC de indução da puberdade menor e mais fisiológica para meninos e meninas (13,5 e 14 anos, respectivamente) (MAGHNIE et al., 2006).

Nos pacientes da UEP, a IC de início espontâneo da puberdade ( $13,90 \pm 1,37$  anos para meninos e  $12,31 \pm 2,02$  para meninas) foi semelhante à relatada na literatura (THOMAS et al., 2001b).

Todas as meninas e 53% dos meninos que tiveram puberdade espontânea receberam LHRH-A, mas devido ao tamanho da amostra não foi possível afirmar que o uso de LHRH-A tenha sido significativamente mais frequente nas meninas. Convém observar a relação meninos/meninas nos pacientes com GHD que utilizaram LHRH-A

(0,8:1) e nos que não utilizaram (2,5:1), segundo registros do NCGS (KOHN, JULIUS e BLETHEN, 1999). Recentemente esta relação foi de 1,2:1 e 3,0:1 nos grupos com e sem LHRH-A, respectivamente (REITER, 2006). Na experiência americana, o uso de LHRH-A em pacientes com GHD parece ser mais freqüente em meninas (REITER, 2006).

Pacientes com GHD tratados durante a puberdade crescem de modo semelhante aos pacientes sem GHD com atraso puberal e de IO (AUGUST, JULIUS e BLETHEN, 1998). O ganho de estatura durante a puberdade e a percentagem de estatura adulta adquirida durante a puberdade se correlacionam negativamente com a IC de início da puberdade (BOURGUIGNON et al., 1986; RANKE et al., 1997; BLETHEN et al., 1997; AUGUST, JULIUS e BLETHEN, 1998). O ganho de escore-Z durante a puberdade variou de 0,4 DP a 1,2 DP em diferentes estudos (RANKE et al., 1997; BLETHEN et al., 1997). Contudo, a disparidade entre a estatura final média e a EA pode ser resultante do ganho insuficiente de escore-Z de estatura antes do início da puberdade (TANAKA et al., 1990), já que a estatura final se correlaciona com a estatura de início da puberdade em pacientes com GHD (BOURGUIGNON et al., 1986; SEVERI, 1995; RANKE et al., 1997).

A IO de início de tratamento neste estudo foi semelhante à relatada na literatura (TAUBER et al., 1997; CAREL et al., 2002), não tendo havido diferença entre os gêneros. Como meninos têm maturação óssea mais lenta, pode-se supor que o tempo hábil para o tratamento das meninas tenha sido menor.

Os escores-Z da estatura dos pacientes da UEP no início do tratamento ( $-3,91 \pm 1,36$  nos meninos e  $-3,75 \pm 1,98$  nas meninas) foram aparentemente menores que os descritos por outros autores:  $-3,0 \pm 1,2$  e  $-3,4 \pm 1,0$  (BLETHEN et al., 1997),  $-2,7 \pm 1,2$  e  $-2,7 \pm 1,0$  (TAUBER et al., 1997) e  $-2,6 \pm 0,7$  e  $-2,8 \pm 0,8$  (CAREL et al., 2002) para meninos e meninas, respectivamente. Este fato poderia refletir maior grau de deficiência de GH e maior déficit de estatura a ser recuperado nos pacientes da UEP. Contudo, se o escore-Z fosse calculado tendo como referência uma população brasileira, os valores obtidos poderiam ser maiores.

Apesar de o tratamento ter sido irregular em 40% dos pacientes, houve aumento significativo dos escores-Z da estatura no primeiro, segundo ano e ao final do tratamento.

A VC pré-tratamento dos meninos e das meninas era baixa, semelhante ao descrito na literatura (CACCIARI et al., 1992; HINTZ, 1998; BELL e DANA, 1998; THOMAS et al., 2001b; GÖKSEN et al., 2001). Não houve diferença significativa entre os gêneros e nem entre as crianças com ou sem puberdade.

No primeiro ano de tratamento a VC aumentou significativamente, sem diferença entre os gêneros, de acordo com o relatado na literatura (BELL e DANA, 1998; THOMAS et al., 2001b; GÖKSEN et al., 2001).

Meninos pré-púberes apresentaram VC significativamente maior que os meninos púberes. Esta diferença ocorreu apenas no primeiro ano de tratamento. Como nos meninos pré-púberes a mediana dos escores-Z de estatura no início do tratamento foi significativamente menor que no grupo púbere, acredita-se que a VC foi maior porque o déficit de crescimento a ser recuperado era maior. A IO de início de tratamento também foi significativamente menor nos meninos pré-púberes, conforme o esperado.

A VC no segundo ano de tratamento foi igualmente semelhante à descrita em outros estudos (BELL e DANA, 1998; THOMAS et al., 2001b; GÖKSEN et al., 2001).

Escore-Z do IMC no início, primeiro ano, segundo ano e no final do tratamento não apresentaram diferença significativa. Poucos pacientes apresentaram IMC na faixa de sobrepeso. Ao término do tratamento a proporção de pacientes obesos foi semelhante à relatada por outros autores, por volta de 14% (TAUBER et al., 1997).

A IC dos meninos e meninas no final do tratamento foi semelhante à relatada na literatura (TAUBER et al., 1997; THOMAS et al., 2001b), tendo havido diferença significativa entre os gêneros.

Conforme o descrito por outros autores (TAUBER et al., 1997), no final do tratamento a IO dos meninos foi maior do que a das meninas, pois a maturidade óssea das meninas se completa mais rapidamente.



A duração média do tratamento ( $4,51 \pm 2,42$  anos) foi semelhante ao relatado em outros estudos:  $3,2 \pm 2,2$  anos (BELL e DANA, 1998),  $3,7 \pm 2,1$  anos (TAUBER et al., 1997) e  $5,2 \pm 2,2$  anos (THOMAS et al., 2001b). Alguns trabalhos descrevem períodos mais longos de tratamento:  $8,8 \pm 2,5$  anos (MAGHNIE et al., 1999) e 6,9 anos (REITER et al., 2006). Não houve diferença na duração do tratamento entre meninos e meninas.

As doses de RhGH utilizadas variam em diferentes estudos: os europeus utilizam cerca de 0,18mg/kg/sem (0,54UI/kg/sem) e os americanos aproximadamente 0,3mg/kg/sem (0,9UI/kg/sem) (REITER et al., 2006). A dose média de RhGH utilizada na UEP ( $0,23 \pm 0,01$ mg/kg/sem ou  $0,7 \pm 0,07$ UI/kg/sem) está de acordo com o preconizado pela GHRS, que recomenda de 0,17 a 0,34mg/kg/sem ou 0,51 a 1,02UI/kg/sem (GHRS, 2000).

## 5.2 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA

A IC dos pacientes na retestagem foi semelhante à relatada por outros autores (TAUBER et al., 1997; THOMAS et al., 2001). A maioria dos pacientes estava no período de transição, sendo que a IC foi significativamente menor nas pacientes do sexo feminino.

Os valores de escore-Z da EA encontrados nesta amostra foram próximos aos relatados na literatura (CACCIARI, CICOGNARI e PIRAZZOLI, 1997; BLETHEN et al., 1997; CAREL et al., 2002). Em 10% dos pacientes da UEP, a EA era compatível com baixa estatura. Neste grupo de EA baixa, a investigação familiar poderia detectar causas genéticas de baixa estatura.

O escore-Z da estatura atual nos pacientes da UEP ( $-1,23 \pm 1,24$ ) foi semelhante ao obtido por outros autores:  $-1,1 \pm 0,9$  (BRÄMSWIG, SCHLOSSER e KIESE, 1995) e  $1,3 \pm 0,9$  (CACCIARI, CICOGNARI e PIRAZZOLI, 1997). Outros estudos relataram valores maiores:  $-0,7 \pm 1,4$  (BLETHEN et al., 1997) e  $-0,3$  (CUTFIELD et al.,

1999). Esta variação pode ser decorrente não somente das características das amostras estudadas, mas também devido ao emprego de diferentes esquemas de tratamento.

O escore-Z da estatura atual e o escore-Z da EA nos pacientes da UEP não apresentaram diferença significativa, sugerindo que o tratamento permitiu que o alvo genético fosse atingido.

O escore-Z da estatura atual foi igual ou maior que o escore-Z da EA em 43% dos pacientes do sexo masculino e em 47% das pacientes do sexo feminino. Estes resultados são comparáveis aos obtidos por Cacciari, Cicognari e Pirazzoli (1997), que relataram que 39% dos pacientes tratados atingiram estatura final acima da EA, e superiores aos de Brämwig, Schlosser e Kiese (1995), em que apenas 26% dos pacientes alcançaram este resultado.

A diferença entre o escore-Z de estatura no final e o escore-Z no início do tratamento representa o ganho total de escore-Z durante o tratamento; já a diferença entre o escore-Z da estatura atual e o escore-Z no início do tratamento considera o crescimento adicional que pode ocorrer após a parada do tratamento. Este estudo mostrou que os pacientes apresentaram crescimento após o término do tratamento, de acordo com o descrito por outros autores (CHIPMAN et al., 1995).

A diferença entre escore-Z atual e escore-Z da EA é considerada por alguns autores a melhor maneira de avaliar se o paciente atingiu seu potencial genético de estatura (REITER et al., 2006). Nos pacientes da UEP esta diferença foi comparável à obtida por outros estudos. A média obtida ( $-0,60 \pm 1,46$  e  $0,19 \pm 1,05$  para o sexo masculino e feminino, respectivamente) foi próxima dos resultados de Blethen et al. (1997):  $-0,6 \pm 1,2$  e  $-0,4 \pm 1,2$ . Levando-se em conta a mediana ( $-0,1$  e  $0$  para o sexo masculino e feminino, respectivamente), os resultados obtidos foram próximos aos de Reiter et al. (2006):  $-0,2$  e  $-0,5$ . Não houve diferença significativa entre os gêneros.

Estudos recentes sugerem que o uso de LHRH-A poderia melhorar a estatura final de pacientes com GHD (TANAKA et al., 1999; MERICQ et al., 2000; SAGGESE et al., 2001). Porém a avaliação do banco de dados do KIGS (REITER

et al., 2003) e a experiência americana do NCGS (KOHN, JULIUS e BLETHEN, 1999) não mostraram benefício do uso de LHRH-A sobre a estatura final em pacientes com GHD.

Comparando-se os pacientes com puberdade induzida, espontânea e espontânea com uso de LHRH-A, não foi observada diferença significativa entre os escores-Z da previsão de estatura final no início do tratamento, escores-Z da estatura atual e diferença entre escores-Z da estatura atual e da EA entre os três grupos. Contudo, o grupo que teve puberdade induzida apresentou escore-Z da estatura no início do tratamento significativamente menor que o grupo com puberdade espontânea que usou LHRH-A. Para avaliar o efeito do uso de LHRH-A sobre a estatura final de pacientes com GHD tratados com RhGH, seria necessário que houvesse maior homogeneidade quanto a IC, IO, parâmetros auxológicos, duração do tratamento e dose de RhGH, além da utilização de grupo controle.

Deve-se considerar o uso de RhGH associado a LHRH-A em pacientes com GHD que iniciam puberdade com estatura inadequada e previsão de estatura final comprometida, de acordo com alguns autores (TANAKA et al., 1999; MERICQ et al., 2000; SAGGESE et al., 2001; TAUBER et al., 2003), embora essa terapia combinada seja ainda considerada experimental para pacientes com GHD (REITER, 2006).

Apenas 17% pacientes com GHD apresentaram IMC  $\geq$  85.<sup>o</sup> percentil, compatível com sobrepeso. A avaliação da composição corporal destes pacientes poderia revelar alterações como aumento da gordura corporal e redução da massa magra (MEISTER, 2003).

Somente 57% dos pacientes estavam em acompanhamento médico e 43% referiam uso de reposição hormonal. Estes dados refletem a falta de informação destes pacientes sobre a doença que possuem e a dificuldade de transição do paciente pediátrico para o especialista de adultos.

No ITT, 74% dos pacientes apresentaram pico máximo de GH  $< 5$  ng/ml. Não houve diferença significativa entre os gêneros. Critérios bioquímicos para diagnóstico de GHD em adultos são complicados em função da falta de normatização ajustada

para a idade e gênero, da variabilidade dos ensaios e do tipo de estímulo utilizado. Com radioimunoensaios policlonais, foram estipulados valores de corte de GH obtidos no ITT de 3 a 5ng/ml para diagnóstico de GHD em adultos (GHRS, 1998; MOLITCH et al., 2006). Empregando-se estes valores de corte o diagnóstico de GHD foi confirmado em 74% dos pacientes deste estudo. Os picos máximos de GH foram abaixo de 3ng/ml na maioria dos pacientes (68%), o que é compatível com GHD grave. Tauber et al. (1997) relataram apenas 13% de pacientes com GHD grave na retestagem.

Vale destacar que os valores de corte de GH estabelecidos são baseados nos achados de Hoffman et al. (1994), que obtiveram pico de GH < 3ng/ml em 23 adultos com GHD com idade média de 45 anos, enquanto 35 adultos normais com idade média de 47 anos apresentaram pico de GH > 5ng/ml no ITT. Ao considerar o valor de corte de GH de 5,1ng/ml no ITT, sensibilidade de 96% e especificidade de 92% são alcançadas em adultos com GHD com idade média de 48 anos (BILLER et al., 2002).

Entretanto, para o período de transição, o valor diagnóstico do ITT para definir GHD de início na infância ainda não está claramente determinado. Sabe-se que existe correlação negativa entre a IC da retestagem e o pico de GH obtido nos GHST em pacientes com GHD de início na infância (MAGHNIE et al., 2001; MAGHNIE et al., 2002), o que sugere que o valor de corte de GH que deve ser adotado para o diagnóstico de GHD em pacientes de 16 a 25 anos ainda precisa ser estabelecido.

Recentemente, 26 pacientes com diagnóstico de GHD na infância, selecionados pela presença de critérios de provável permanência de GHD (MPHD ou anormalidades estruturais da região hipotálamo-hipofisária na RNM), com idade de  $20,8 \pm 2,3$  anos, foram submetidos ao ITT e comparados com 39 adultos normais com idade de  $21,2 \pm 4,4$  anos. O valor de corte de GH de 6,1 ng/ml mostrou sensibilidade de 96% e especificidade de 100%, indicando que valores de corte de 3 a 5 ng/ml são muito restritivos para o período de transição (MAGHNIE et al., 2005).

Ao aplicar-se o critério de pico de GH  $< 3$  a 5ng/ml, alguns pacientes com GHD podem não ser diagnosticados e serem erroneamente excluídos dos benefícios potenciais da reposição de RhGH. Se for estabelecido critério de pico de GH mais elevado para o diagnóstico de GHD no período de transição, serão necessários ensaios clínicos com reposição de RhGH, tendo em vista as alterações da composição corporal observadas em adolescentes com GHD parcial após a interrupção do tratamento (TAUBER et al., 2003).

Valores basais de IGF-1 baixos foram encontrados em 72% dos pacientes deste estudo. Não houve diferença entre os gêneros. Em adultos, valores normais de IGF-1 não excluem GHD, mas valores baixos são sugestivos de GHD (GHRS, 1998).

Concomitância de IGF-1 baixo e pico de GH  $< 5$ ng/ml foi encontrada em 70% dos pacientes. Houve concordância quase absoluta entre os picos de GH no ITT e as concentrações de IGF-1.

IGF-1 é o melhor marcador da secreção de GH (BLUM et al., 1993). Entretanto, existem variações relacionadas à idade e ao desenvolvimento puberal (JUUL et al., 1994). O GH é o regulador mais importante da síntese e liberação de IGF-1 (BLUM et al., 1993; GHIGO et al., 2001). Contudo, outros fatores também influenciam a síntese e secreção do IGF-1: estado nutricional, hepatopatias, diabetes melito, insulina, hormônios tireoideanos, esteróides sexuais e glicocorticóides (AIMARETTI et al., 2004).

O uso de IGF-1 para diagnóstico de GHD mostrou-se satisfatório quando se avaliaram pacientes com GHD grave de início na infância ou com MPHD (ATTANASIO, 2002; HARTMAN et al., 2002). Este achado não foi confirmado por outros autores (BLUM et al., 1993). Aimaretti et al. (2004) consideram que valores muito baixos de IGF-1 ( $< -2$  DP) em pacientes com forte suspeita de GHD (GHD de início na infância, GHD de longa duração e associada à MPHD de início na idade adulta) poderiam ser compreendidos como evidência definitiva de GHD grave. Entretanto, nos pacientes avaliados por Maghnie et al. (2005), valores de IGF-1  $\leq -2$  DP apresentaram sensibilidade de 62% para diagnosticar GHD grave, maior que o encontrado por Hoffman et al. (1994) (39%) e menor que o obtido por De Boer et al. (1995) (92%).

Contudo, IGF-1 < -1,7 DP identificou 77% dos pacientes com GHD, com valores de IGF-1 abaixo do limite inferior dos controles normais (MAGHNIE et al., 2005).

Associação de IGF-1 normal e pico de GH < 5ng/ml ocorreu em dois pacientes (n.º 27 e 47) e IGF-1 baixo e pico de GH > 5ng/ml em um (n.º 15). O paciente n.º 15 não foi considerado GHD porque o pico de GH foi alto (15,5ng/ml). Foi aventada a possibilidade de GH bioinativo, isoformas de GH ou GH mutante, mas considerando os resultados dos GHST anteriores ao tratamento, estes diagnósticos são improváveis (revisado por BOGUSZEWSKI, 2001). O paciente n.º 27 foi considerado GHD porque o valor de IGF-1 (150ng/ml) estava no limite inferior dos valores de referência para a idade (141-483ng/ml), além de apresentar diabetes insípido. O paciente n.º 47 não foi considerado GHD por apresentar pico de GH limítrofe (4,9ng/ml) e IGF-1 normal (203ng/ml).

Foram considerados GHD 72% dos pacientes, dos quais 79% com MPHD e 21% com GHD isolada, sem diferença significativa entre os gêneros.

A percentagem de pacientes que persiste com GHD após completarem o tratamento é variável: 74% (CLAYTON et al., 1987), 79% (CACCIARI et al., 1992), 79% (DE BOER, BLOCK e VAN DER VEEN, 1995), 70% (NICOLSON et al., 1996), 23% (TAUBER et al., 1997), 24% (THOMAS et al., 2001b), 52% (LONGOBARDI et al., 1996); 37% (THOMAS et al., 2001a) e 72% (ATTANASIO, et al., 2002).

A normalização dos picos de GH entre a infância e a vida adulta parece ocorrer freqüentemente em casos de GHD idiopática e isolada, mas raramente nos pacientes com GHD orgânica ou com MPHD (CASTRO et al., 2002).

Em pacientes com MPHD, a persistência de GHD se confirma na maioria dos casos (CLAYTON et al., 1987; JUUL et al., 1997; MAGHNIE et al., 1999; THOMAS et al., 2001b). Em pacientes com GHD isolada, os achados são mais heterogêneos (CLAYTON et al., 1987; TAUBER et al., 1997; THOMAS et al., 2001a).

GHD foi confirmada em todos os pacientes deste estudo que previamente tinham diagnóstico de MPHD. Outros trabalhos mostraram que a persistência de GHD está relacionada à presença de outras deficiências hormonais (DE BOER e VAN

DER VEEN, 1997; HARTMAN et al., 2002). Normalização da secreção de GH ocorreu em 35% (GHD isolada) e em 11% (MPHD) dos pacientes avaliados em diferentes estudos (CLAYTON et al., 1987<sup>19</sup>; WACHARASINDHU et al., 1996<sup>20</sup>; NICOLSON et al., 1996<sup>21</sup>, citados por DE BOER e VAN DER VEEN, 1997).

A gravidade da GHD inicial também influencia a percentagem de pacientes nos quais a GHD é confirmada. Tauber et al. (1997) relataram persistência de GHD em 64% dos pacientes com GHD completa e em 29% dos pacientes com GHD parcial, enquanto Thomas et al. (2001a) relataram valores de 86% e 47% dos pacientes.

Nos pacientes com MPHD, as deficiências hormonais encontradas, por ordem de freqüência, foram: hipotireoidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo, diabetes insípido e hipoprolactinemia. Para o diagnóstico de MPHD foram considerados resultados prévios de exames laboratoriais, uma vez que 55% dos pacientes com MPHD faziam reposição hormonal.

Deficiências hormonais não detectadas previamente nesta casuística foram encontradas, conforme descrito na literatura (DATTANI, 2004). Acredita-se que como a maioria dos pacientes da UEP apresenta MPHD de causa idiopática, o estudo genético poderia revelar alterações especialmente do PROP1 e do POU1F1.

Entre os pacientes considerados GHD, 59% tiveram valores normais de T4T; portanto, estavam eutireoideanos. Embora a GHRS recomende que a retestagem deva ser feita na vigência de reposição de outras deficiências hormonais [/tiroxina e (ou) esteróides sexuais], 13 pacientes desta casuística apresentaram valores de T4T baixos.

---

<sup>19</sup>CLAYTON, P. E. et al. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. **Arch Dis Child**, London, v.62, n.3, p.222-226, Mar. 1987.

<sup>20</sup>WACHARASINDHU, S. et al. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.45, n.5, p.553-556, Nov. 1996.

<sup>21</sup>NICOLSON, A. A. et al. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.44, n.3, p.311-316, Mar. 1996.

A comparação entre as médias dos picos de GH na retestagem, dos pacientes com T4T normal e com T4T baixo, não mostrou diferença significativa. Também não houve diferença quando comparadas com os picos dos GHST realizados antes do tratamento. Estes achados são corroborados pelos resultados dos GHST obtidos em pacientes com hipotireoidismo central isolado (n = 6) estudados por Marques Pereira (1999), nos quais os picos de GH foram normais não obstante a presença de T4T baixo. Portanto, a premissa de que o hipotireoidismo primário diminui acentuadamente a resposta do GH nos GHST não se aplicaria no hipotireoidismo central. Para reforçar este conceito, os pacientes foram novamente retestados em vigência de reposição de *L*-tiroxina: nenhum deles apresentou pico de GH > 3ng/ml e não houve diferença significativa entre as medianas dos picos de GH. Os valores de IGF-1 também permaneceram baixos e não houve diferença entre as médias das concentrações de IGF-1.

Valores basais de TSH estavam acima do limite de normalidade em 11% dos pacientes, sugerindo hipotireoidismo terciário (GEFFNER, 2003). Alterações de oligossacarídeos presentes na molécula do TSH causam diminuição da atividade biológica do hormônio. Cerca de 25% dos pacientes com GHD associada a hipotireoidismo central apresentam valores discretamente aumentados de TSH (FAGLIA et al., 1979; MAGNER, 1990). Faglia et al. (1983) avaliaram a atividade do TSH sobre a adenilciclase em pacientes com hipotireoidismo hipotalâmico e encontraram redução da bioatividade do TSH quando comparada à de indivíduos normais. Segundo esses autores, em alguns casos de hipotireoidismo hipotalâmico a ação do TSH é comprometida devido à redução da ligação do hormônio ao seu receptor.

Hipogonadismo, considerando-se exames realizados previamente em pacientes que faziam reposição de esteróides sexuais, foi constatado em 47% dos pacientes. A concentração de testosterona estava normal em 72% dos pacientes do sexo masculino e abaixo do normal em 28%, refletindo a falta de reposição adequada.

Estudos recentes em pacientes adultos com hipopituitarismo apontam diferenças na regulação dos níveis de IGF-1 relacionadas ao gênero. Em vigência de



reposição hormonal, exceto RhGH, a concentração de IGF-1 é menor nas mulheres que nos homens (FISKER et al., 1999). O aumento dos níveis de IGF-1 durante o tratamento com RhGH também é significativamente menor em mulheres que recebem a mesma dose que os homens (BURMAN et al., 1997). Os mecanismos envolvidos nessa regulação não são bem conhecidos, mas foi sugerido um efeito inibitório direto do estradiol sobre a produção hepática de IGF-1 e IGFBP-3 (JUEL et al., 2005).

Diferenças nos níveis de IGF-1 relacionadas ao gênero não são descritas em adultos normais, o que se explica pelo aumento compensatório da secreção hipofisária de GH nas mulheres (VAHL et al., 1997).

A maioria dos estudos avaliou pacientes com hipopituitarismo em vigência de reposição de esteróides sexuais. A administração de testosterona aumenta os níveis de IGF-1 em homens normais (HOBBS, et al., 1993) e nos com hipopituitarismo (LIU, MERRIAN e SHERINS, 1987; JORGENSEN et al., 1998). Nesta casuística, as concentrações de IGF-1 permaneceram baixas após a reposição adequada de esteróides sexuais, embora apenas 4/8 pacientes hipogonádicos tenham comparecido para a reavaliação.

A regulação dos níveis de SHBG se correlaciona inversamente com a atividade do eixo GH-IGF-1, pois valores baixos de SHBG ocorrem durante a puberdade, concomitante ao aumento dos níveis de GH e de IGF-1 (BELGOROSKY e RIVAROLA, 1986). Em pacientes com GHD, os valores de SHBG são elevados e diminuem durante o tratamento com GH. Os níveis de IGF-1 se correlacionam inversamente com os de SHBG em pacientes com GHD e em idosos saudáveis (JORGENSEN et al., 1998). Adultos com GHD têm níveis mais elevados de SHBG quando comparados com controles normais, sendo os valores de SHBG maiores nas mulheres nos dois grupos (FISKER et al., 1999). O mecanismo mais provável para explicar a influência negativa da SHBG sobre o IGF-1 é a regulação da SHBG pelos hormônios sexuais. Os níveis de IGF-1 aumentam em resposta aos androgênios em homens eugonádicos (HOBBS et al., 1993) ou hipogonádicos (HOFFMAN et al., 1995).

e em meninos com atraso puberal (SOLIMAN, KHADIR e ASFOUR, 1995). A reposição de estrogênios em mulheres com GHD diminui a resposta de IGF-1 ao tratamento com RhGH, enquanto em homens os androgênios aumentam a resposta de IGF-1 ao GH ao longo do tempo (SPAN et al., 2000).

Nas mulheres normais, a concentração de estradiol depende da fase do ciclo e do uso de estrogênio exógeno. O eixo GH-IGF-1 é influenciado tanto pelo estrogênio endógeno como pelo exógeno. O estrogênio facilita a secreção pulsátil de GH, mas seu efeito sobre a produção de IGF-1 é mais sutil. O aumento dos níveis de estrogênio endógeno, durante o meio do ciclo, causa discreta elevação da concentração de IGF-1, apesar de dobrar a secreção de GH (GLEESON e SHALET, 2005). Estas particularidades interferem na interpretação dos resultados dos valores dos picos de GH e dos níveis de IGF-1 em pacientes do sexo feminino.

Valores basais normais de cortisol foram detectados em 72% dos pacientes. Hipocortisolismo, considerando exames realizados previamente em pacientes que faziam reposição de glicocorticóide, foi constatado em 28% dos pacientes. Mulheres com GHD que fazem reposição de glicocorticóide apresentam valores de IGF-1 significativamente mais baixos do que aquelas que não apresentam insuficiência de ACTH (FISKER et al., 1999).

Valores basais de prolactina estavam dentro do limite de normalidade em 93% dos pacientes. Contudo, é difícil diferenciar valores basais baixos de normais.

A comparação entre pacientes com e sem GHD na retestagem mostrou diferença significativa entre os escores-Z da estatura do início do tratamento, VC e ganho de escore-Z no primeiro ano de tratamento. Thomas et al. (2001a) relataram que pacientes que persistiram com GHD tinham escore-Z da estatura de início de tratamento menor e maior grau de GHD. Contudo, não houve diferença significativa no ganho de escore-Z de estatura ou na eficácia do tratamento (TAUBER et al., 1997; THOMAS et al., 2001a). Nesta casuística a diferença entre escores-Z da estatura no final e no início do tratamento e entre os escores-Z da estatura atual e no início do tratamento foram significativamente maiores nos pacientes com persistência de GHD.

A comparação entre pacientes com MPHD e GHD isolada mostrou diferença significativa apenas na diferença entre escores-Z da estatura atual e estatura de início de tratamento, sugerindo que o crescimento adicional após a interrupção do tratamento tenha sido maior nos pacientes com MPHD. Outros autores relataram que pacientes com GHD isolada possuem escore-Z de estatura de início de tratamento maior, menor duração do tratamento, utilizam maior dose de RhGH, têm menor ganho de escore-Z de estatura e escore-Z de estatura quase adulta menor (REITER et al., 2006).

Em adultos jovens com GHD de início na infância, a suspeita de GHD permanente pode ser melhor investigada por meio da análise integrada da história clínica, presença de MPHD, concentração de IGF-1, presença de alterações estruturais da região hipotálamo-hipofisária na RNM e monitorização dos efeitos metabólicos dependentes de GH, e não somente por um valor de pico de GH obtido no ITT.

Esta amostra estudada foi formada pelos primeiros pacientes que receberam tratamento com RhGH atendidos em um Hospital Público do Estado do Paraná. Apesar das interpéries políticas e socioeconômicas a que estiveram sujeitos, cerca de 50% dos pacientes atingiram a estatura alvo familiar.

Nos últimos anos o tratamento com RhGH tornou-se mais acessível para as crianças paranaenses, o que leva a acreditar que no futuro resultados melhores possam ser obtidos.

## 6 CONCLUSÃO

A avaliação dos pacientes com GHD de início na infância ou adolescência, após o término do tratamento com RhGH, atendidos na UEP, mostrou que:

- a) O tratamento com RhGH propiciou que cerca de 50% dos pacientes atingissem seu potencial genético de estatura.
- b) A avaliação do eixo GH-IGF-1 pelo ITT mostrou que 72% dos pacientes desta casuística persistem com GHD na vida adulta.
- c) Os valores de IGF-1 e de GH no ITT foram concordantes em 94% dos pacientes.
- d) A maioria dos pacientes deste estudo apresenta MPHD.

## REFERÊNCIAS

- ABS, R. Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.148 (Suppl. 2), p.3-8, Apr. 2003.
- ABS, R. et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficiency hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.50, n.6, p.703-713, June 1999.
- ADAN, L. et al. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.78, n.2, p.353-358, Feb. 1994.
- AIMARETTI, G. et al. Comparision between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH) - releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.83, n.5, p.1615-1618, May 1998.
- AIMARETTI, G. et al. Insulin-like growth factorI levels and the diagnosis of adult growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.62 (Suppl. 1), p.26-31, 2004.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S. Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.67, p.493-500, Sep. 1988.
- ANDERSSON, A. M. et al. Interpretation of growth hormone provocative tests: comparison of cut-off values in four European laboratories. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.132, n.3, p.340-343, Mar. 1995.
- ARGYROPOULOU, M. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. **J Pediatr**, St. Louis, v.120, n.6, p.886-891, June 1992.
- ATTANASIO, A. F. et al. Adult Growth Hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, n.1, p.82-88, Jan. 1997.
- ATTANASIO, A. P. et al. Body composition, IGF-1 and IGFBP-3 concentrations as outcomes measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment. A comparision to adult onset GHD patients. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.7, p.3368-3372, July 2002.
- AUGUST, J. P.; JULIUS, J. R.; BLETHEN, S. L. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone. The National Cooperative Growth Study Experience. **Pediatrics**, Evanston, v.102, n.2, p.512-516, Aug. 1998.
- BADARU, A.; WILSON, M. D. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. **Trends Endocrinol Metab**, London, v.15, n.6, p.252-258, Aug. 2004.
- BARBARINI, D. S. **Resposta do hormônio de crescimento durante testes provocativos: Correlação com o crescimento de crianças com baixa estatura**. Curitiba, 2004. 61f. Tese (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

- BATES, A. S. et al. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.42, n.4, p.425-430, Apr. 1995.
- BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. **J Pediatr**, St. Louis, v.40, n.4, p.423-441, April 1952.
- BELGOROSKY, A.; RIVAROLA, M. A. Progressive decrease in serum sex hormone-binding globulin from infancy to late puberty in boys. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.63, n.8, p.510-512, Aug. 1986.
- BELL, J. J.; DANA, K. Lack of correlation between growth hormone provocative test results and subsequent growth rates during growth hormone therapy.(National Cooperative Growth Study: Guidance in Growth). **Pediatrics**, Evanston, v.102, n.2, p.518-523, Aug. 1998.
- BENGTTSSON, P. et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.11, p.3929-3935, Nov. 1999.
- BERNASCONI, S. et al. Long term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. **Horm Res**, Basel, v.53 (Suppl. 1), p.55-59, July 2000.
- BESHYAH, S. A. et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.42, n.2, p.179-189, Feb. 1995.
- BILLER, B. M. et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.5, p.2067-2079, May 2002.
- BIRNBACHER, R.; RIEDL, S.; FRISH, H. Long term treatment in children with hypopituitarism: pubertal development and final height. **Horm Res**, Basel, v.49, n.2, p.80-85, Feb.1998.
- BLETHEN, S. L.; BREEN, T. J.; ATTIE, K. M. Overview of the National Cooperative Growth Study substudy of serial growth hormone measurements. **J Pediatr**, St Louis, v.128, n.5 (Suppl.), p.38-41, May 1996.
- BLETHEN, S. L. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.2, p.418-420, Feb. 1997.
- BLUM, W. F. et al. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.76, n.6, p.1610-1616, June 1993.
- BLUM, W. F. et al. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3- minus isoform of the GH receptor (GHR). **Horm Res**, Basel, v.64, (Suppl. 1), p.20, Sep. 2005.
- BOGUSZEWSKI, C. L. Genética molecular do eixo GH-IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.45, n.1, p.5-14, Fev. 2001.

BOUGNÉRE, P. The common exon 3 polymorphism of the GH receptor and the variations of skeletal growth in children. **Horm Res**, Basel, v.64 (Suppl. 1), p.6, Sep. 2005.

BOURGUIGNON, J. P. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. **Endoc Rev**, Bethesda, v.9, n.4, p.467-488, Nov.1988.

BOURGUIGNON, J. P. et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary males: a minor role of bone age at onset of puberty. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.63, n.2, Aug. 1986.

BRAMSWIG, J. H.; SCHLOSSER, H.; KIESE, K. Final height in children with growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.43, n.4, p.126-128, Apr.1995.

BURMAN, P. et al. Growth hormone (GH) – deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women [see comments]. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.2, p.550-555, Feb. 1997.

BUTENANDT, A. et al. Childhood onset of GH deficiency: Reassessment of GH status and effects of substitution. **Growth Horm IGF Res**, London, v.8 (Suppl. A), p.9-13, 1998.

CACCIARI, E.; CICOGNARI, A.; PIRAZZOLI, P. Final height of patients treated for isolated GH deficiency: Examination of 83 patients. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.137, n.1, p.53-60, July 1997.

CACCIARI, E. et al. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.74, n.6, p.1284-1289, July 1992.

CAMACHO-HÜBNER, C.; SAVAGE, M. O. Disorders of Growth Hormone in Childhood. Chapter 5b. Dec. 2002. Disponível em: <[www.endotext.com](http://www.endotext.com)>. Acesso em: 21 abr. 2006.

CAREL, J. C. et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. **BMJ**, London, v.325, n.7355, p.70, July 2002.

CARROL, P. V. et al. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.89, n.8, p.3890-3895, Aug. 2004.

CASTRO, C. Growth hormone deficiency: Permanence and diagnosis in young adults. **Horm Res**, Basel, v.58, n.4, p.165-171, Apr. 2002.

CHEMAITILLY, W. et al. Assessing short-stature children for growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.60, n.3, p.34-42, Mar. 2003.

CHEN, S. et al. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.7, p.2408-2413, July 1999.

CHIPMAN J. J. et al. Approaching final height in children treated for growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.43, n.4, p.129-131, Apr. 1995.

CIANFARANI, S. et al. Height velocity and IGF-1 assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.57, n.2, p.161-167, Aug. 2002.

CLAYTON, P. E. et al. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. **Arch Dis Child**, London, v.62, n.3, p.222-226, Mar. 1987.

CLAYTON, P. E. et al. Consensus Statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.152, n.2, p.165-170, Feb. 2005.

COLAO, A. et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.6, p.1919-1924, June 1999.

COLAO, A. et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.8, p.3650-3655, Aug. 2002.

COLAO, A. et al. The heart: an end-organ of GH action. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.151, (Suppl. 1), p.93-101, 2004.

COLE, T. J.; HINDMARSH, P. C.; DUNGER, D. B. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. **Arch Dis Child**, London, v.89, n.11, p.1024-1027, Nov. 2004.

CONCEIÇÃO, F. L. et al. Deficiência de GH em adultos: Resultados do Estudo Multicêntrico Brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.47, n.4, p.312-322, Ago. 2003.

COUTANT, R. et al. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, n.10, p.4649-4654, Oct. 2001.

COWELL, C. T.; DIETSCH, S.; GREENACRE, P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. **J Pediatr Child Health**, Sidney, v.32, n.2, p.86-93, Apr. 1996.

CUTFIELD, W. et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: The KIGS experience. KIGS International Board. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.88 (Suppl. 428), n.428, p.72-75., Feb. 1999.

DATTANI, M. T. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. **Horm Res**, Basel, v.62 (Suppl.3), p.1-13, Oct. 2004.

DAVEMPORT, M. L. Growth Hormone Deficiency. In: SERONO SYMPOSIA USA. San Francisco, Califórnia, April 25-29, 1999. p.83-90.

DE BOER, H.; BLOCK, G. J.; VAN DER VEEN, E. A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocr Rev**, Bethesda, v.16, n.1, p.63-86, Feb. 1995.



DE BOER, H.; VAN DER VEEN, E. A. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.7, p.2032-2036, July 1997.

DE LUCA, F. et al. Final height outcome of growth hormone - deficient patients treated since less than five years of age. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.85, n.10, p.1167-1171, Oct. 1996.

DELADOEY, J. et al. "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.5, p.1645-1650, May 1999.

DIAMOND, B. F. et al. The role of serial sampling in the diagnosis of growth hormone deficiency. (National Cooperative Growth Study: Guidance in Growth). **Pediatrics**, Evanston, v.102, n.2, p.521-524, Aug. 1998.

DONALDSON, D. et al. Reliability of stimulated and spontaneous growth hormone (GH) levels for identifying the child with low GH secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.72, n.3, p.647-652, Mar. 1991.

DRAKE, W. W. et al. Arrested bone mineralization in GHD adolescents at final height. **Growth Horm IGF Res**, London, v.12, abstract 018, 2002.

ESTRADA, R. C. Déficit de hormona de crecimiento. In: POMBO, A. M. **Tratado de endocrinología pediátrica**. 2.ed. Ediciones Díaz de Santos, 1997. p.407-425.

FAGLIA, G. et al. Excess of  $\alpha$ -subunit of thyrotropin (TSH) in patients with idiopathic central hypothyroidism due to the secretion of TSH with reduced biological activity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.56, n.5, p.908, May 1983.

FAGLIA, R. et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.48, n.6, p.989, June 1979.

FISKER, S. et al. Impact of gender and androgen status on IGF-1 levels in normal and GH-deficient adults. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.141, n.6, p.601-608, Dec. 1999.

FORS, H. et al. Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.55, n.5, p.617-624, Nov. 2001.

FRINDIK, P. J.; BAPTISTA, J. Adult Height in Growth Hormone Deficiency: Historical Perspective and Examples from the National Cooperative Growth Study. **Pediatrics**, Evanston, v.104, n.4, p.1000-1003, Oct. 1999.

FRISCH, H.; BIRNBACHER, R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long term treatment. **Horm Res**, Basel, v.43, n.4, p.132-134, Apr. 1995.

GANDRUD, L. M; WILSON, D. M. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? **Growth Horm IGF Res**, London, v.14, n.3, p.185-194, June 2004.

GEFFNER, M. E. Transition to the adult endocrine clinic: testing pituitary function – what tests and when? **Growth Horm IGF Res**, London, v.13 (Suppl.), p.117-121, 2003.

GH RESEARCH SOCIETY. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adult with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.83, n.2, p.379-381, Feb. 1998.

GH RESEARCH SOCIETY. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, n.11, p.3990-3993, Apr. 2000.

GHIGO, E. et al. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.134, n.3, p.352-356, Mar. 1996.

GHIGO, E. et al. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiencies in adults. **Endocrine**, v.15, n.1, p.29-38, June 2001.

GLEESON, H. K.; SHALET, S. M. GH responsiveness varies during the menstrual cycle. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.153, n.6, p.775-779, Dec. 2005.

GÖKSEN, D. et al. Evaluation of growth hormone secretion after completion of therapy. **Pediatr Int**, Tokio, v.43, n.2, p.137-140, 2001.

GRANADA, M., L. et al. Assay-dependent results of immunoassay-able spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.370 (Suppl.), p.63-71, 1990.

GROSSMAN, A. et al. Growth hormone-releasing factor in growth hormone deficiency: demonstration of a hypothalamic defect in growth hormone release. **Lancet**, London, v.2, n.8342, p.137-138, July 1983.

GUYDA, H. J. Growth hormone testing and the short child. **Pediatr Res**, Baltimore, v.48, n.5, p.579-580, Nov. 2000.

GUYDA, H. J. et al. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.12, p.4307-4316, Dec. 1999.

HARTMAN, M. L. et al. WHICH patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.2, Feb. 2002.

HIBI, I. et al. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.69, n.2, p.221-226, Aug. 1989.

HINDMARSH, P. et al. The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.27, n.5, p.581-591, May 1988.

HINTZ, R. L. The role of auxologic and growth factor measurements in the diagnosis of growth hormone deficiency. (National Cooperative Growth Study; Guidance in Growth). **Pediatrics**, St Louis, v.102, n.2, p.524-523, Feb. 1998.

HOBBS, C. J. et al. Testosterone administration increases insulin-like growth factor-1 levels in normal men. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.77, n.9, p.776-779, Sep.1993.

HOFFMAN, D. M. et al. Diagnosis of growth- hormone deficiency in adults. **Lancet**, London, v.343, n.8905, p.1064-1068, Apr. 1994.

HOFFMAN, D. M. et al. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80, n.1, p.72-77, Jan. 1995.

HUET, F. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.140, n.1, p.29-34, Jan. 1999.

HULTHEN, L. et al. GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, n.10, p.4765-4770, Oct. 2001.

JOHANNSSON, G.; ALBERTSSON-WIKLAND K.; BENGTSSON, B. A. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH- deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.12, p.4516-4524, Dec. 1999.

JORGE, A. A. et al. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: Exon 3 deleted isoform of GH receptor determines a better first year growth response and final height in patients with GH deficiency treated with GH. **Horm Res**, Basel, v.64 (Suppl. 1), p.20, Sep. 2005.

JORGENSEN, J. O. et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. **Lancet**, London, v.1, n.8649, p.1221-1225, June 1989.

JORGENSEN, J. O. et al. Determinants of serum insulin-like growth factor-1 in growth hormone deficient adults as compared with healthy subjects. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.48, n.4, p.479-486, Apr. 1998.

JUEL, J. et al. Discontinuation of estrogen replacement therapy in GH-treated hypopituitary women alters androgens status and IGF-1. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.152, n.5, p.719-726, May 2005.

JUUL, A. et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.78, n.3, p.744-752, Mar. 1994.

JUUL, A. et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. **Horm Res.**, Basel, v.51, n.6, p.284-299, Dec. 1999.

JUUL, A.; KASTRUP, K. W.; PEDERSEN, S. A.; SKAKKEBACK, N. E. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I and IGF-binding protein-3. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.4, p.1195-1201, Apr. 1997.

JUUL, A.; SKAKKEBAEK, N. E. Prediction of the outcome of the growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor binding protein 3. **J Pediatr**, St Louis, v.130, n.2, p.197-204, Feb. 1997.

KAPLAN, S. L. et al. Growth and growth hormone I. **Pediatr Res**, Baltimore, v.2, n.1, p.43-63, Jan. 1968.

KAPLAN, Solomon A. Growth and Growth Hormone: Disorders of the Anterior Pituitary. In: \_\_\_\_\_. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990. p.1- 62.

KAUFMAN, J. M. et al. Bone Mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.74, n.1, p.118-123, Jan. 1992.

KEMP, S. F. Growth hormone therapeutic practice during issues. **Endocrinologist**, Baltimore, v.6, p.231-237, 1996.

KOHN, B.; JULIUS, J. R., BLETHEN, S. L. Combined Use of Growth Hormone and Gonadotropin-releasing Hormone Analogues: The National Cooperative Growth Study Experience. **Pediatrics**, Evanston, v.104 (Suppl.4), p.1014-1017, Oct. 1999.

LEONG, G. M.; JOHANNSSON, G. Growth hormone Deficiency: Strategies and indications to continue Growth Hormone Therapy in Transition from adolescence to Adult Life. **Horm Res**, Basel, v.60 (Supp. 1), p.78-85, July 2003.

LINDSAY, R. et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. **J Pediatr**, St Louis, v.125, n.1, p.29-35, July 1994.

LIU, L.; SHERINS, R. J. Chronic sex steroid exposure increases mean plasma growth hormone concentration and pulse amplitude in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.64, n.4, p.651-656, Apr. 1987.

LOCHE, S. et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. **J Pediatr**, St Louis, v.140, n.4, p.445-449, Apr. 2002b.

LOCHE, S.; MAGHNIE, M.; CAPPA, M. Growth hormone deficiency. Deficiency cannot be diagnosed solely on the results of stimulation tests. **BMJ**, London, v.325, n.7371, p.1037, Nov. 2002a.

LONGOBARDI, S. et al. Reevaluation of growth hormone secretion (GH) in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, n.3, p.1244-1247, Mar. 1996.

MAGHNIE, M. et al. Hypothalamic pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.73, n.1, p.79-83, Jan. 1991.

MAGHNIE, M. et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for the permanent GHD in young adults. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.4, p.1324-1328, Apr. 1999.

MAGHNIE, M. et al. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 86, n.3, p.1574-1579, Apr. 2001.

MAGHNIE, M. et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired Gh deficiency of childhood-onset. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.6, p.2740-2744, Jun. 2002.

MAGHNIE, M. et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-1 measurement. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.152, n.4, p.589-596, Apr. 2005.

MAGHNIE, M. et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.8, p.2900-29005, Aug. 2006.

MAGNER, J. A. Thyroid-Stimulating hormone: Biosynthesis, cell biology, and bioactivity. **Endoc Rev**, Bethesda, v.11, n.2, p.354-385, May 1990.

MARQUES PEREIRA, R. **Análise clínico-laboratorial de pacientes portadores de hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH**. Curitiba, 1999. 82f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

MARSHAL, W. A; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**, London, v.44, n.235, p.291-303, June 1969.

MARSHAL, W. A; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child**, London, v.45, n.239, p.13-23, Feb. 1970.

MCGAULEY, G. A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, (Suppl. 356), p.70-72, 1989.

MEISTER, L. H. F. **Avaliação da composição corporal e de parâmetros laboratoriais em adultos com deficiência de hormônio de crescimento antes e após 12 meses de tratamento com dose baixa e fixa de hormônio de crescimento**. Curitiba, 2003. 76f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

MERICQ, M.V. et al. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog. Results of a prospective randomized trial. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, n.2, p.569-573, Feb. 2000.

MOLITCH, M. E. Diagnosis of GH deficiency in adults – how good do the criteria need to be? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.2, p.473-476, Feb. 2002.

MOLITCH, M. E. et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.5, p.1621-1634, May 2006.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). **Clinical growth charts**, 2000. Disponivel em: <[http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm)>. Acesso em: 20 mar. 2006.

NICOLSON, A. A. et al. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.44, n.3, p.311-316, Mar. 1996.

NUNEZ, S. B. et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children – a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, n.5, p.1927-1932, May 1996.

OLIVEIRA, J. L. et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone deficiency due to a GHRH receptor mutation. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.6, p.2093-2099, June 2006.

OSORIO, M.G. et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.11, p.5076-5084, Nov. 2002.

PARKS, J. S. et al. Heritable disorders of pituitary development. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.12, p.4362-4370, Dec. 1999.

PFEIFER, M. et al. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.2, p.453-457, Feb. 1999.

POPOVIC, V. et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. **Lancet**, London, v.356, n.9236, p.1137-1142, Sep. 2000.

QU, X. D. et al. Influence of body mass index and gender on growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone plus arginine and insulin tolerance tests. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.3, p.1563-1569, Mar. 2005.

RANKE, M. et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.48, n.2, p.62-71, Feb. 1997.

REITER, E. O. A brief review of the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-Ag) to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency: Previously published studies from America. **Mol Cell Endocrinol**, v.25, n.254-255, p.221-225, Jul. 2006.

REITER, E. O. et al. The KIGS experience with the additional of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. **Horm Res**, Basel, v.60 (Suppl. 1), p.68-73, Mês 2003.

REITER, E. O. et al. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.6, p.2047-2054, Jun. 2006.

REITER, E. O.; ROSENFELD, R. G. Normal and aberrant growth. In: LARSEN, P. R. et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p.1003-1114.

REUTENS, A. T. et al. Evaluation and application of a highly sensitive assay for serum growth hormone (GH) in the study of adult GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80, n.2, p.480-485, Feb.1995.

RIKKEN, B.; MASSA, G.; WIT, M. Final height in a large cohort of dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. **Horm Res**, Basel, v.42, n.4, p.135-137, Apr. 1995.

ROGOL, A. D. et al. Use of GH testing, serial sampling, insulin-like growth factor-I and auxologic parameters to predict the response to GH therapy. Presented at the 5<sup>th</sup> Joint Meeting of the European Society for Pediatric Research and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; June 1997; Stockholm, Sweden.

ROGOL, A. D.; BREEN, T. J.; ATTIE, K. M. National Cooperative Growth Study substudy II: do growth hormone levels from serial sampling add important diagnostic information? **J Pediatr**, St Louis, v.128 (Suppl.), n.5, p.42-46. May 1996.

ROSE, S. R. et al. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. **N Engl J Med**, Waltham, v.319, n.4, p.201-207, July 1988.

ROSEN, T.; BENGTTSSON, B. A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, London, v.336, n.4, p.285-288, Aug. 1990.

ROSENFELD, R. G. Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.2, p.349-351, Feb. 1997.

ROSENFELD, R. G. Disorders of growth hormone /insulin-like growth factor secretion and action. In: SPERLING, M. A. **Pediatric Endocrinology** 2.ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p.211-288.

ROSENFELD, R. G. et al. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. **J Pediatr**, St Louis, v.109, n.3, p.428-433, Sep. 1986.

ROSENFELD, R. G. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of child growth hormone deficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80, n.5, p.1532-1540, May 1995.

SAENGER, P. Growth hormone in growth hormone deficiency. **BMJ**, London, v.325, n.7355, p.70-71, July 2002.

SAGGESE, G. et al. The effect of long- term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, n.8, p.3077-3083, July 1996.

SAGGESE, G. et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. **Horm Res**, Basel, v.50, n.6, p.320-340, Mar. 1998.

SAGGESE, G. et al. The effect of administering donadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, n.5, p.1900-1904, May 2001.

SALOMON, F. et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone and body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N Engl J Med**, Waltham, v.321, n.26, p.1797-1803, Dec. 1989.

SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene 1. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.3, p.917-923, Mar. 1999.

SCHARTZ, D. I. et al. Linear growth response to exogenous growth hormone in children with short stature. **Am J Dis Child**, Chicago, v.144, n.10, p.1092-1097, Oct. 1990.

SEICK, D.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. Testes de secreção de hormônio de crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.47, n.4, p.303-311, Ago. 2003.

SEVERI, F. Final height in children with growth hormone deficiency. **Horm Res**, Basel, v.43, n.4, p.138-140, Apr. 1995.

SHALET, S. M. Steping into Adulthood: The Transition Period. **Horm Res**, Basel, v.62 (Suppl. 4), p.15-22, 2004.

SHALET, S. M. et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. **Endocr Rev**, Bethesda, v.19, n.2, p.203-223, Apr. 1998.

SHALET, S. M. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2 year randomized, controlled dose ranging study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.88, n.9, p.4124-4129, Sep. 2003.

SHALET, S. M.; RAHIM, A.; TOOGOOD, A. A. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. **Trends Endocrinol Metab**, London, v.7, n.8, p.287-290, Oct. 1996.

SIZONENKO, P. C. et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**, London, v.11, n.3, p.137-165, June 2001.

SOLIMAN, A. T.; KHADIR, M. M.; ASFOUR, M. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development. **Metabolism**, Orlando, v.44, p.1013-1015, 1995.

SPADONI, G. L. et al. Twelve hour spontaneous nocturnal growth hormone secretion in growth retarded patients. **Clin Pediatr**, Philadelphia, v.27, n.10, p.473-478, Oct. 1988.

SPAN, J. P. T. et al. Gender difference in insulin-like growth factor-1 response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: Role of sex hormone replacement. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, n.3, p.1121-1125, March 2000.



STANHOPE, R. Transition from Pediatric to adult endocrinology: hypopituitarism. **Growth Horm IGF Res**, London, v.14 (Suppl. A), p.85-88, June 2004.

TANAKA, T. et al. Relationships between puberty and growth at adolescence in growth-hormone deficiency males: effect of growth and of associated gonadal suppression therapy. **Hom Res**, Basel, v.3 (Suppl. 4), p.102-105, 1990.

TANAKA, T. et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. **Acta Paediatr Scand**, v.88 (Suppl.428), p.65-88, Feb.1999.

TAUBER, M. et al. Growth hormone re-testing and auxological data in 131 GH-deficient patients after GH completion of treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.2, p.352-356, Feb. 1997.

TAUBER, M. et al. Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.66, n.11, p.5101-5106, Nov. 2003.

THOMAS, M. et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: The belgian experience. **Horm Res**, Basel, v.55, n.2, p.88-94, Feb. 2001b.

THOMAS, P. Q. et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. **Hum Mol Genet.**, Oxford, v.10, n.1, p.39-45, Jan. 2001a.

TILLMANN, V. et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.2, p.531-535, Feb. 1997.

TILLMANN, V. et al. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.13, n.9, p.1577-1583, Nov.-Dec. 2000.

TOODGOOD, A. A; SHALET, S. M. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood. **Acta Paediatr**, Stockholm, (Suppl.423), p.117-120, 1997.

TSUDA, M. et al. CT and MR imaging of craniopharyngioma. **Eur Radiol**, v.7, n.4, p.464-469, Apr. 1997.

UNDERWOOD, L. E.; ATTIE, K.E.; BAPTISTA, J. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: A multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.88, n.11, p.5273-5280, Nov. 2003.

UNDERWOOD, L. E.; Van WYK, J. J. Normal and aberrant growth. In: FOSTER, D. W.; WILSON, J. P. (Eds.). **Textbook of Endocrinology**. 8.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. p.1079-1138.

VAHL, N. et al. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. **Am J Physiol**, v.272, n.6, p.1108-1116, June 1997.

WACHARASINDHU, S. et al. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.45, n.5, p.553-556, Nov. 1996.

WERTHER, G. A. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. **J Pediatr**, St Louis, v.128 (Suppl.), n.5, May 1996.

WYATT, D. T.; MARK, D.; SLYPER, A. Survey of growth hormone treatment practices by 251 pediatric endocrinologists. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80, n.11, p.3292-3297, Nov. 1995.

ZACHMANN, M. et al. Testicular volume during adolescence – cross-sectional and longitudinal studies. **Helv Paediatr Acta**, Basel, v.29, n.1, p.61-72, Apr. 1974.

ZENATY, D. et al. Presence of resonance magnetic image abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis is a significant determinant of the first 3 years growth response to human growth hormone treatment in prepupertal children with nonacquired growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol (OXF)**, v.58, n.5, p.647-652, May 2003.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE 1**

### **ROTEIRO UTILIZADO PARA REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS**

**Nome:** \_\_\_\_\_ **N.º:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_ **RG:** \_\_\_\_\_ **DN:** \_\_\_\_\_

**Peso Nascimento:** \_\_\_\_\_ **Talhe:** \_\_\_\_\_ **Parto:** \_\_\_\_\_ **IG:** \_\_\_\_\_ **TH:** \_\_\_\_\_

**Data 1.ª cons:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

**Peso:** \_\_\_\_\_ **Estatura:** \_\_\_\_\_ **Tanner:** \_\_\_\_\_ **IO:** \_\_\_\_\_

**Pico GH-H:** \_\_\_\_\_ **Pico GH-C:** \_\_\_\_\_ **VC-PT:** \_\_\_\_\_

**IGF-1-PT:** \_\_\_\_\_ **IGFBP-3-PT:** \_\_\_\_\_

**Etiologia:** \_\_\_\_\_ **Def. Associadas:** \_\_\_\_\_ **TAC/RNM:** \_\_\_\_\_

**Idade de início de TTO:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_

**Estatura:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_

**Tanner:** \_\_\_\_\_ **IO:** \_\_\_\_\_

**Dose:** \_\_\_\_\_ **Duração:** \_\_\_\_\_ **Interc:** \_\_\_\_\_

**Outras med:** \_\_\_\_\_

**Idade de final de TTO:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_

**Estatura:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_

**Tanner:** \_\_\_\_\_ **IO:** \_\_\_\_\_ **Interc:** \_\_\_\_\_

**Motivo:** \_\_\_\_\_

**Outras med:** \_\_\_\_\_

**Com 6 meses de TTO:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_

**Estatura:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_

**Tanner:** \_\_\_\_\_ **IO:** \_\_\_\_\_

**Dose:** \_\_\_\_\_ **Interc:** \_\_\_\_\_

**Outras med:** \_\_\_\_\_

**Com 1 ano de TTO:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_

**Estatura:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_

**Tanner:** \_\_\_\_\_ **IO:** \_\_\_\_\_

**Dose:** \_\_\_\_\_ **Interc:** \_\_\_\_\_

**Outras med:** \_\_\_\_\_

**Com 2 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 3 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 4 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 5 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 6 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 7 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 8 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**Com 9 anos de TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

**1 ano após final do TTO:** \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Tanner: \_\_\_\_\_ IO: \_\_\_\_\_  
Dose: \_\_\_\_\_ Interc: \_\_\_\_\_  
Outras med: \_\_\_\_\_

Megateste antes do TTO: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE 2**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



### 3.5 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você que tem o tipo de doença denominado de “deficiência de hormônio de crescimento”, que já realizou o tratamento com hormônio de crescimento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica da UFPR, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “*Avaliação auxológica e reavaliação do eixo GH-IGF-I em adultos com diagnóstico de deficiência de GH na infância, tratados com hormônio de crescimento recombinante*”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina. Sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é refazer o teste de hormônio de crescimento após o tratamento com rhGH para identificar os pacientes que continuam com deficiência deste hormônio na vida adulta.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer o teste da hipoglicemia insulínica para dosagem de hormônio de crescimento (exame de sangue).
- d) O exame será realizado sob supervisão médica e de enfermagem, porque a insulina injetada pode baixar a sua quantidade de açúcar no sangue.
- e) Para tanto você deverá comparecer na UEP para realização dos exames.
- f) Os benefícios esperados são: identificar quais pacientes tratados na infância se beneficiariam com o uso de hormônio de crescimento na vida adulta.
- g) A médica, Dra Julienne Angela Ramires de Carvalho, responsável por sua avaliação, poderá ser contatada na UEP, pelo telefone 3262-3837, Ramal 6607, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- i) Sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo ou, se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- k) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa ( exames ) não são da responsabilidade do paciente.
- l) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.
- Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento, sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente	Data ____/____/____	Julienne Â. R. de Carvalho
Responsável legal		

**PROF. DR. FLÁVIO DE QUEIROZ TELLES FILHO**  
 Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
 em Seres Humanos do Hospital de Clínicas / UFPR  
 CRM N.º 5228 - Mat. 83623

**APÊNDICE 3**  
**ROTEIRO EMPREGADO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Atividade laborativa: \_\_\_\_\_

Queixas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ SS: \_\_\_\_\_ SI: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ T: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_

Cabeça e pescoço: \_\_\_\_\_

Tórax: \_\_\_\_\_

Abdome: \_\_\_\_\_

Genitália: \_\_\_\_\_

Membros: \_\_\_\_\_

Pele e anexos: \_\_\_\_\_

Acompanhamento médico: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**APÊNDICE 4**  
**RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS DADOS CLÍNICOS E DOS DADOS**  
**LABORATORIAIS RETROSPECTIVOS**

N.º	Sexo	GH-UJ/Kg/dia	EA (cm)	EA (esc-Z)	IC 1ªCons(a)	Esc-Zest. 1ªcons	Pub. 1ªcons	Pico GH-H (ng/ml)	Pico GH-H (teste2)	Pico GH-C (ng/ml)	Pico GH-C (teste2)	Estigmas	Etiologia	RNM	TAC	TAC
1	M	0,098	168	-1,23	5,41	-3,92	N	2	0,03			S	I	N	S	normal
2	M	0,11	171,7	-0,72	5,91	-3,73	N	3		0,9		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
3	M	0,09	174	-0,4	13,08	-7,15	N	2,2		2,1		S	I	N	S	normal
4	M	0,1	174	-0,4	10,33	-2,47	N	7,5		2,9	10,6	S	I	N	S	normal
5	M	0,095	173,5	-0,47	4,25	0,59	N	1	0,05	0,08		S	O	N	S	craniofaringeoma
6	M	0,11	166,5	-1,44	12	-4,51	N	1	1,3	1,6		S	I	N	S	normal
7	M	0,1	180,5	0,51	5,25	-4,38	N	0,1		0,1	0,1	S	I	N	S	normal
8	M	0,098	167,5	-1,3	7,83	-4,04	N	1,7		1,3		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
9	M	0,099	184,6	1,09	14,83	-4,17	S	1,2		1,34		S	O	N	S	normal
10	M	0,11	171,5	-0,75	11,66	-1,76	N	2,6		5,5		S	I	N	S	normal
11	M	0,099	168	-1,23	10,25	-5,04	N	0,9		0,9		S	I	N	S	normal
12	M	0,098	168	-1,23	4,75	-4,02	N	1		0,5		S	I	N	S	normal
13	M	0,12	168,2	-1,21	7,33	-3,85	N	0,31		1		S	I	N	S	normal
14	M	0,1	173	-0,54	11	-1,79	N	1,6		2,1	6	N	I	S	N	normal
15	M	0,099	169,5	-1,03	14,58	-2,86	S	4,5		4,9		S	I	N	S	normal
16	M	0,1	170	0,96	6,83	-3,56	N	2,7		2,8		S	I	N	N	normal
17	M	0,097	165,9	-1,53	8,33	-4,07	N	0,53	0,07	4,6		N	I	N	S	normal
18	M	0,096	165,5	-1,58	9,33	-5,93	N	0,8		1,6		S	I	N	S	normal
19	M	0,11			7,83	-3,46	N	0,42	1,17	2,3	0,85	S	I	N	S	normal
20	M	0,098	169,5	-1,03	12,08	-4,02	N	0,18		0,84		S	I	N	S	sela vazia
21	M	0,12	174	-0,4	10,16	-2,64	N	1,25		0,5		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
22	M	0,098	163	-1,93	12,33	-3,98	N	1,29		0,76	0,61	N	O	N	S	normal
23	M	0,099	170,5	-0,89	6	-2,53	N			6,5	2,5	N	I	N	N	normal
24	M	0,1	162	-2,06	6,66	-2,96	N	0,3		0,5	0,76	S	I	N	S	normal
25	M	0,11	170	-0,96	7,5	-4,48	N	4,6		4,2		S	I	N	N	normal
26	M	0,098	168	-1,23	11,66	-2,78	N	0,2		1,1	0,47	S	I	S	S	hipoplasia de hipóf.
27	M	0,097	173,5	-0,47	15,66	-2,16	N	0,6		0,8		S	I	S	N	normal
28	M	0,098	175,6	-0,17	13,41	-5,45	N	0,23	2,9	1,4		S	I	N	S	normal
29	M	0,096	159	-2,48	10,83	-5,58	N	0,19		3,3		S	I	N	S	normal
30	M	0,12			3,66	-4,74	N	4	2,8	2,4		S	I	N	S	normal
31	M	0,11	178,2	0,19	7,9	-2,39	N	2,9	6	7,5	3,9	S	I	N	S	normal
32	M	0,097	159,7	-2,38	5,25	-5,52	N	0,6		5,57		S	I	N	S	normal
33	F	0,12	155,2	-1,25	13,41	-2,2	S	1,4		7,8		S	I	S	N	normal
34	F	0,1	158,1	-0,81	13,58	-3,58	S	0,53		1,03		S	I	S	não identificada neurohip.	normal
35	F	0,1	156	-1,13	13	-6,31	N	0,5		0,45		S	I	N	S	normal
36	F	0,099	160,5	-0,44	11,66	-1,68	S	5,1		0,05		N	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
37	F	0,098	163	-0,05	11,41	-1,81	S	5,5		3,8	3,6	N	I	N	N	normal
38	F	0,11	156,2	-1,1	12,41	-1,99	S	0,51		2,4	4	N	I	N	S	normal
39	F	0,099	163,5	0,03	10,58	-4,8	N	0,36		0,24		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
40	F	0,098	145,5	-2,74	14,41	-5,06	S	0,24		0,27	0,02	S	I	S	S	normal
41	F	0,099	155,3	-1,24	12,66	-6,25	S	2,9		0,61		S	I	S	N	normal
42	F	0,1	155	-1,28	6,66	-5,14	N	2,9		3,2		S	I	N	S	normal
43	F	0,1	153,5	-1,51	16,75	-4,65	S	0,19		0,53		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
44	F	0,1	156	-1,13	6,75	-7,88	N	0,2		0,38		S	I	N	S	hipoplasia de hipóf.
45	F	0,12	161	-0,36	12	-2,14	S	3,2		4,5		S	O	S	S	Astrocitoma de cerebello
46	F	0,1	150	-2,05	5,8	-1,6	N	1,8		6,7		N	I	S	S	normal
47	F	0,11	163,5	0,03	10,58	-2,03	S	2,8		7		N	I	N	S	normal

N.º	Sexo	Def.Assoc	Hipot.	Hipocort.	Hipogonad	D.insipidus	Hipoprolac	VC PT(µml/a)	Pub. PT	IC início T	IO início T	Esc-Z est. inícioT	Esc-Z IMC inícioT	Pub. inícioT	Pub. Real início T	LHRH-A inícioT	DuraçãoT(a)	IC 1aT	Esc-Z est 1aT
1	M	sim	sim	sim	sim	sim	não	5	N	18,33	14	-3,59	1,59	N	PP		1,41	19,41	-2,58
2	M	sim	sim	não	sim	sim	sim	1,29	N		14	-3,67	-1,18	N	PP		5,91	15	-2,67
3	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,2	N	16,58		-7,09	-1,24	N	PP			17,66	-6,57
4	M	não	sim	sim	sim	sim	sim	4	S	14,2	12	-2,95	-2,27	N	P	S	1,58	15,33	-2,8
5	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	0,5	N	7		-2,56	0,46	N	PP		7,83	8,08	-1,03
6	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3	N	13,83	7	-4,73	-1,61	N	PP		3	14,83	-4,12
7	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	1,8	N	10,33	3	-6,64	-0,33	N	PP		8,91	11,25	-4,59
8	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	2	N	13,5				N	PP		6,25		
9	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	6,4	S	15,66	13	-4,13	-1,55	N	P	S	1,91	16,66	-3,73
10	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4	N	11,75	7,5	-1,76	-0,46	N	PP		4,58	12,58	-1,32
11	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	2	N	14,25	5	-5,29	-1,79	N	PP		5,83	15,33	-4,74
12	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,8	N	10,16		-4,16	0,71	N	PP		5,5	11,16	-2,62
13	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,7	N	9,66		-3,96	-0,71	N	PP		7,5	10,75	-2,58
14	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim		N	11	8	-1,79	1,74	N	PP		4,5	11,83	-1,1
15	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim		S	14,75	13,5	-2,8	0,18	N	P	S	2,91	15,66	-2,63
16	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	5,4	N	7,58	4,5	-3,6	-0,27	N	PP		9,5	8,58	-2,95
17	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,5	N	14,08	11,5	-3,67	-2,66	N	PP		4,91	15,16	-3,2
18	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4	N	10,66		-4,64	-1,27	N	PP		5,16	11,58	-3,71
19	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,3	N	15,83	13	-2,7	1,59	S	P	N	1,33	16,91	-2,07
20	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,6	N	15,5		-4,63	-4,62	N	PP		3	16,5	-4,14
21	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,6	N	10,66		-2,63	-2,52	N	PP		6,08	11,75	-1,53
22	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim		N	12,41	8	-4,07	-1,01	N	PP		5,41	13,5	-3,38
23	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,9	S	14,75	13,5	-2,93	-1,34	N	P	S		15,75	-2,37
24	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,2	N	11,83		-4,11	-0,91	N	PP		7,5	12,83	-2,99
25	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	2,4	S	15,75	12,5	-3,82	-2,13	S	P	N	5,66	16,91	-3,07
26	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,4	N	14,83	12	-3,27	-1,69	N	PP		4,16	15,83	-2,83
27	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim		N	15,66	13,5	-2,18	0,77	S	P	N	1,58	16,91	-1,33
28	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,4	N	14,33	11	-5,07	0,42	N	PP		1,91	15,41	-4,5
29	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,4	S	16,41	11	-6,06	-0,84	N	P	S	6,66	17,58	-5,61
30	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3	N	4,08	1,5	-5,07	0,66	N	PP		11,75	5,08	-4,07
31	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	6,7	N	11,66	9,5	-2,2	-0,02	N	PP		5,33	12,66	-1,5
32	M	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,6	N	12,58	6,5	-5,74	-0,17	N	PP		1,91	13,66	-4,34
33	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,3	S	13,5	12	-2,29	0,33	N	P	S	2,91	14,75	-1,07
34	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,2	S	14,75	10,5	-3,25	-1,15	N	P	S	2,41	15,75	-1,84
35	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	2	N	13,58	4,5	-6,88	-2,01	N	PP		4,33	14,66	-5,69
36	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,2	S	13	12,5	-1,67	-0,02	N	P	S	1,16	14,16	-1,09
37	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim		S	11,5	10	-1,81	-1,66	N	P	S	2,5	12,58	-1,74
38	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim		S	12,58	12	-1,99	0,82	N	P	S	2,91	13,66	-1,59
39	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	6,3	S	11,83	8	-4,31	-5,95	N	P	S	4,25	12,83	-3,41
40	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	4,2	S	16,16	11	-4,01	-0,34	S	P	N	3	17,25	-2,85
41	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	6	S	13,08	11,5	-6,55	-1,39	N	P	S	3,58	14	-5,48
42	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	5,6	N	7	2,5	-5,14	0,13	N	PP		8,41	8	-2,65
43	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,4	S	16,91	12	-4,7	-0,41	N	P	S	2,41	17,83	-3,73
44	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3	N	12,25	2,25	-7,36	-0,2	N	PP		6,91	8,91	-4,02
45	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3	N	12,25	12	-2,34	0,66	N	P	S	3,5	13,08	-1,84
46	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	3,5	N	9	9	-1,97	0,19	N	PP		5,16	10,16	-1,15
47	F	sim	sim	sim	sim	sim	sim	2,2	S	10,66	10	-2,1	-0,07	N	P	S	2,41	11,75	-1,48

N.º	Sexo	Esc-Z IMC 1aT	VC 1aT (cm/a)	ganho esc-Z est. 1aT	Pub. 1aT	Pub. Real 1aT	LHRH-A 1aT	IC 2aT	Esc-Z est. 2aT	Esc-Z IMC 2aT	VC (cm/a) 2aT	Pub. 2aT	Pub. Real 2aT	LHRH-A 2aT	IC FT	Esc-Z est. FT
1	M	0,98	7,6	1,01	S	P	N	16,08	-1,44	-1,44	7,8	N	PP		19,66	-2,26
2	M	-2,1	13,9	1	N	PP		18,58	-6,27	-0,86	5,5	N	PP		19,41	0,18
3	M	-2,12	11,5	0,52	N	PP									20,75	-4,43
4	M	-2,76	7	0,15	S	P	N								15,75	-2,82
5	M	0,33	13,2	1,53	N	PP		8,91	-0,47	-0,82	9,3	N	PP		14,83	0,67
6	M	-2,87	10,2	0,61	N	PP		15,83	-3,75	-2,86		N	PP		16,83	-3,7
7	M	-0,79	14	2,04	N	PP		12,41	-4,02	-0,07	6,4	N	PP		19,25	-0,15
8	M				N	PP		15,91	-3,27	-0,8		N	PP		18,75	-1,4
9	M	-1,92	8,4	0,4	N	P	S								17,58	-3,69
10	M	-0,42	9,6	0,44	N	PP		13,83	-1,27	-0,75	7,4	S	P	N	16,25	-0,12
11	M	-1,39	11,1	0,55	N	PP		16,25	-4,87	-0,99	4,9	N	PP		20,16	-3,07
12	M	0,23	13,5	1,54	N	PP		12,25	-2,01	0,89	9,1	S	P	N	15,58	-1,67
13	M	-1,5	12	1,38	N	PP		11,58	-2,16	-0,68	7,9	N	PP		17,16	-0,71
14	M	1,57	9,8	0,69	N	PP		12,83	-0,85	1,7	8,5	S	P	N	15,5	-0,14
15	M	0,4	6,6	0,17	N	P	S	16,66	-1,95	1,3	7	S	P	N	17,66	-1,46
16	M	-0,63	8,4	0,65	N	PP		9,58	-2,4	-0,31	7,5	N	PP		18,25	-0,69
17	M	-2,74	9,8	0,47	N	PP		16,25	-3,26	-3,73	4,3	S	P	N	18,66	-1,6
18	M	-1,56	9,1	0,93	N	PP		12,58	-3,25	-1,11	6,9	N	PP		21,91	-3,85
19	M	1,62	7,9	0,63	S	P	N								17,5	-1,44
20	M	-4,3	11	0,48	N	PP		17,5	-3,31	-4,51	9,6	N	PP		18,41	-2,62
21	M	-2,68	12	1,1	N	PP		13	-1,13	-2,35	8,6	N	PP		16,91	-0,28
22	M	-1,59	5,3	0,69	S	P	N	14,66	-3	-1,65	8,3	S	P	N	17,83	-1,52
23	M	-1,39	11,7	0,56	N	P	S	16,58	-2,12	-1,48	5,8	N	P	S	17,66	-1,17
24	M	-2,58	12,4	1,12	N	PP		13,83	-3,08	-2,54	5	N	PP		19,33	-0,93
25	M	-1,45	9,5	0,75	S	P	N	18,41	-2,4	-1,68	4,9	S	P	N	18,41	-2,4
26	M	-3,29	5,7	0,44	N	PP		17,08	-2,01	-3,51	8,1	N	PP		19	-0,81
27	M	1,02	9,6	0,85	S	P	N								17,41	-1,03
28	M	0,66	10,4	0,57	N	PP		16,25	-4,44	1,41	6,8	S	P	N		
29	M	-1,69	10	0,45	N	P	S	18,33	-4,77	-1,52	9,8	S	P	N	23,08	-1,3
30	M	1,03	8,4	1	N	PP		6,16	-3,82	0,95	6,5	N	PP		15,83	-0,95
31	M	-0,31	10,7	0,7	N	P	S	13,75	-1,07	-0,13	10,4	N	P	S	17	0,1
32	M	-1,03	13,2	1,4	N	PP		14,58	-4,18	0,24	5,7	S	P	N	14,58	-4,18
33	F	0,15	8,8	1,22	N	P	S	16,5	-0,66	0,11	4,8	N	P	S	15,83	-0,46
34	F	-1,66	10,8	1,41	N	P	S	16,91	-0,63	-0,92	6,8	N	P	S	17,16	-0,3
35	F	-1,96	12,1	1,19	N	PP		15,75	-4,7	-1,69	6,3	N	PP		20	-1,22
36	F	-0,35	7	0,58	N	P	S								14,16	-1,09
37	F	-1,14	8,2	0,07	N	P	S	13,66	-0,89	-0,75	10,2	S	P	N	14	-0,57
38	F	-0,44	8,9	0,4	N	P	S	14,66	-1,07	-0,44	5,6	N	P	S	15,41	-0,73
39	F	-0,53	6,3	0,9	N	P	S	13,66	-3,15	0,97	8	N	P	S	15,91	-1,97
40	F	0,15	7,3	1,16	S	P	N	18,25	-2,03	0,26	5,5	S	P	N	19,25	-1,04
41	F	-1,55	13,9	1,07	N	P	S	15,25	-4,52	-0,6	7,9	S	P	N	16,75	-3,56
42	F	-0,62	16,4	2,49	N	PP		9,08	-1,87	-0,78	8,3	N	PP		15,41	0,05
43	F	0,01	6,9	0,97	N	P	S	18,83	-3,08	0,01	4,3	S	P	N	19,33	-2,96
44	F	-0,3	18,5	3,34	N	PP		10	-2,66	0,12	10,4	N	PP		14,91	-0,41
45	F	0,74	10,6	0,5	N	P	S								15,75	-1,1
46	F	0,68	8,5	0,82	N	PP		11,08	-0,67	0,5	9	S	P	N	14,16	-0,86
47	F	-0,15	10,3	0,62	N	P	S	12,58	-1,13	-0,4	9,8	N	P	S	13,08	-1,19

N.º	Sexo	DEZ-1	Esc-Z IMC FT	Pub. FT	IO FT	IC atual	Est. atual	Esc-Z estatural	DEZ-2	DEZ-3	Esc-Z IMC atual	Pub.	Seguimento	Medicação	Escolaridade
1	M	1,33	1,13	P4T3-5	16	24	165	-1,65	-0,42	1,94	1,56	P4T6	S	S	médio
2	M	3,85	-0,81	P5T8		22	179	0,3	1,02	3,97	-0,53	P5T5-6	S	S	médio
3	M	2,66	-0,84	P3T3-4		25	146,8	-4,15	-3,75	2,94	0,06	P3T5	N	N	médio
4	M	0,13	-2,58	P3T10	13	22	169,3	-1,05	-0,65	1,9	-1,61	P5T20	S	N	sup.incomp.
5	M	3,23	-1,36	P5T4		17	174,6	0,22	0,69	2,78	-1,03	P5T4	S	S	médio
6	M	1,06	-2,84	P1T2	12,5	29	159	-2,48	-1,04	1,59	-1,57	P2T2	N	N	médio
7	M	6,49	0,32	P4T2	16	19	164	-0,22	-0,73	6,42	0,51	P4T6	N	N	fund.incomp.
8	M		-0,71	P5T5	16	22	168	-1,23	0,07		-0,5	P5T6	S	S	médio incomp.
9	M	0,44	-1,16	P5T20		23	152,2	-3,41	-4,5	0,72	-1,44	P5T20	N	N	fundamental
10	M	1,64	-0,62	P5T25	15	16,75	174,3	-0,09	0,66	1,67	-0,7	P5T25	S	N	médio
11	M	2,22	-1,63	P2T3	13	22	158	-2,62	-1,39	2,67	-0,34	P3T4	N	N	médio
12	M	2,49	1,11	P5T20	16	18	160,5	-2,2	-0,97	1,96	0,77	P5T20	N	N	médio
13	M	3,25	-0,68	P5T25	15,5	18	170,9	-0,73	0,48	3,23	-0,51	P5T20	S	S	fundamental
14	M	1,65	0,24	P5T25	15,75	18	173,5	-0,43	0,11	1,36	0,34	P5T25	N	N	sup.incomp.
15	M	1,34	1,2	P4T25	15,5	23	169,5	-1,03	0	1,77	1,26	P5T25	N	N	médio
16	M	2,91	-0,19	P5T15	15	20	173,5	-0,47	-1,43	3,13	-0,5	P5T15	N	N	sup.incomp.
17	M	2,07	-2,64	P5T20	14,5	22	168,5	-1,16	0,37	2,51	-2,98	P5T15	S	S	médio
18	M	0,79	-0,92	P3T3	15	26	150	-3,71	-2,13	0,93	0,17	P3T4	N	N	médio
19	M	1,26	1,66	P2T5-6	14,5	25	176	-0,12		2,15	1,87	P5T6	S	S	médio
20	M	2,01	-5,17	P1T2	12,5	23	162,5	-2	-0,97	2,63	1,67	P1T1	N	N	médio
21	M	2,35	-1,26	P3T3-4	15,5	22	177	0,02	0,42	2,65	-0,72	P4T3	S	S	sup.incomp.
22	M	2,55	-1,13	P5T25	15,5	20	165,8	-1,54	0,39	2,53	-1,67	P5T25	S	S	médio
23	M	1,76	-1,08	P5T20-25	15	20	169	-1,05	-0,16	1,88	-0,97	P5T25	N	N	médio
24	M	3,18	-3,76	P2T2		20	170,5	-0,89	1,17	3,22	1,21	P3T2	S	S	fundamental
25	M	1,42	-1,68	P4T15	15,5	25	161	-2,2	-1,24	1,62	-1,77	P5T15	S	N	médio
26	M	2,46	-2,72	P5T3	16	19	171	-0,8	0,43	2,47	-2,61	P5T3	S	S	médio
27	M	1,15	0,98	P5T20	14	19	173	-0,51	-0,04	1,67	0,71	P5T20	S	S	médio
28	M					22	148,7	-3,89	-3,72	1,18	1,87	P4T6-8	N	N	fundamental
29	M	4,76	-0,38	P5T12	15,5	25	169	-1,1	1,38	4,96	-1,13	P5T8	S	S	médio
30	M	4,12	1,99	P5-6T25		19	166,7	-1,3		3,77	2,46	P6T20	S	N	médio
31	M	2,3	-0,35	P5T20	15,5	17,66	177	0,15	-0,04	2,35	-0,84	P5T20	S	N	médio
32	M	1,56	0,24	P4T10		20	143,5	-4,59	-2,21	1,15	-1,36	P5T15	N	N	fundamental
33	F	1,83	0,04	P5M3	13,5	17	161,6	-0,2	1,05	2,09	-0,12	P5M5	N	N	médio incomp.
34	F	2,95	-0,83	P5M5	15	21	162,2	-0,18	0,63	3,07	0,4	P5M5	S	S	médio incomp.
35	F	5,66	-0,91	P3M4		22	156	-1,13	0	5,75	0,3	P3M4	N	N	fundamental
36	F	0,58	-0,35	P5M3		17	159	-0,62	-0,18	1,05	-0,46	P5M5	N	N	médio
37	F	1,24	-0,6	P5M5		15	160,3	-0,27	-0,22	1,54	-1,16	P5M5	N	N	médio incomp.
38	F	1,26	-0,79	P4-5M3		16	159,5	-0,48	0,62	1,51	-1,28	P4M5	N	N	médio
39	F	2,34	1,19	P1M2-3	14	20	159	-0,67	-0,7	3,64	0,94	P4M3	N	N	médio incomp.
40	F	2,97	-0,21	P2M3	13	21	160	-0,52	2,22	3,49	0,36	P2M5	S	S	médio
41	F	2,99	-0,7	P3M5	15	20	141,5	-3,35	-2,11	3,2	-1,08	P5M5	S	S	fund.incomp.
42	F	5,19	-0,59	P2-3M3		17	162	-0,13	1,15	5,01	0,25	P4M5	S	S	médio
43	F	1,74	0,17	P3M4	15	24	148,6	-2,27	-0,76	2,43	1,18	P5M4	S	S	fundamental
44	F	6,95	-0,38	P1M4	14	16	160,7	-0,31	0,82	7,05	-0,17	P2M5	S	S	médio incomp.
45	F	1,24	0,32	P4M2	12,5	23	158,3	-0,78	-0,42	1,56	0,13	P4M4	S	S	superior comp.
46	F	1,11	0,89	P4M4	13,5	15	156,3	-0,89	1,16	1,08	0,62	P5M5	S	N	médio incomp.
47	F	0,91	-0,6	P4M3	12	21	161	-0,36	-0,39	1,74	-0,16	P5M5	S	N	sup.incomp.

NOTA: N.º - Número; Esc-Z - Escore-Z; Cons. - Consulta; Est. - Estatura; Pub. - Puberdade; GH-H - GH após hipoglicemia insulínica; GH-C - GH após donidina; I - Idiopática; O - Orgânica; Hipof. - Hipofise; Def. assoc. - Deficiências associadas; PT - Pré-tratamento; T - Tratamento; 1aT - primeiro ano de tratamento; 2aT - Segundo ano de tratamento; FT - Final de tratamento; DEZ-1 - Diferença entre escores-Z da estatura no início do tratamento; DEZ-2 - Diferença entre escores-Z da estatura atual e EA; DEZ-3 - Diferença entre escores-Z da estatura atual e no início do tratamento.



N.º	BP-Início T	BP-SDS	Tratamento	Interrupção T	Evol. Pub.	Evol. Pub.	Evol. Pub.	Idade Pub. I	Idade Pub. E	Tempo Bloq.	LHRH-A
1	170,5	-1,12	R	M	I	I	I	18,91			N
2	165	-1,92	R	M	I	I	I	16,41			N
3			IR	P	I	I	I	18,75			N
4	165,9	-1,78	IR	M	E	EB	EB		14,16	1,16	S
5			R	M	I	I	I	12,91			N
6	169,9	-1,2	IR	M	I	I	I	16,8			N
7			IR	M	I	I	I	15,41			N
8			IR	M	I	I	I	16,66			N
9	155,6	-3,29	IR	M	E	EB	EB		14,5	0,5	S
10	182,1	0,58	R	M	E	E	E		13		N
11			IR	P	I	I	I	17,16			N
12			R	M	E	EB	EB		12,25	1,25	S
13			R	M	I	I	I	14,83			N
14	173,3	-0,71	R	M	E	E	E		12		N
15	164,7	-1,97	R	M	E	EB	EB		14	0,75	S
16			IR	M	E	EB	EB		13,5	1,5	S
17	160,1	-2,63	IR	P	E	E	E		15,16		N
18			IR	P	I	I	I	20,25			N
19	171,6	-0,95	IR	M	I	I	I	15,83			N
20			R	M	I	I	I	18,41			N
21			R	M	I	I	I	13,83			N
22	162,2	-2,33	R	M	E	EB	EB		13	2,75	S
23	161,1	-2,48	R	M	E	EB	EB		14	2	S
24			IR	M	I	I	I	15,83			N
25	163,4	-2,15	IR	M	E	E	E		15		N
26	166,9	-1,64	R	M	I	I	I	17			N
27	176,8	-0,19	R	P	E	E	E		15,83		N
28	145,6	-4,75	IR	P	E	E	E		16		N
29	148,2	-4,36	R	M	E	EBH	EB		16	1,33	S
30			R	M	E	E	E		12		N
31	164,1	-2,04	R	M	E	EB	EB		12,33	2,33	S
32	160	-2,65	IR	P	E	E	E		13,66		N
33	154,5	-1,54	R	M	E	EB	EB		13	3	S
34	156,9	-1,14	R	M	E	EB	EB		14,75	1	S
35			IR	M	I	I	I	17,5			N
36	154,5	-1,54	R	P	E	EB	EB		11,25	1,16	S
37	153	-1,8	R	M	E	EB	EB		11,41	1	S
38	151,2	-2,09	R	M	E	EB	EB		12	3	S
39	144,8	-3,15	R	M	E	EBH	EB		11,83	2,91	S
40	149	-2,45	R	P	I	I	I	18,25			N
41	120,1	-7,25	IR	M	E	EB	EB			0,91	S
42			R	M	I	I	I	14,16			N
43	142,2	-3,59	IR	M	E	EBH	EB		16,75	0,91	S
44			R	P	I	I	I	12,83			N
45	146,6	-2,85	IR	M	E	EB	EB		11,5	3,41	S
46	146,3	-2,9	R	M	E	EB	EB		10,16	2	S
47	147,6	-2,69	R	P	E	EB	EB		10,5	2	S

NOTA: BP- Bayley-Pinneau; R- Regular; IR- Irregular; T- Tratamento; M- Médico; P- Paciente; E- Espontânea; I-Induzida; EB- Espontânea com bloqueio; EBH- Espontânea com bloqueio e evolução para hipogonadismo; Evol. Pub.- Evolução Puberal; Bloq. – Bloqueio; S- Sim; N- Não

**APÊNDICE 5**  
**RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS EXAMES LABORATORIAIS PROSPECTIVOS**

N.º	Sexo	IGF-1 (ng/ml)	IGF-1 NI/B	GH>5	Pico GH-R	GH-B	GH-20´	GH-40´	GH-60´	TSH (µU/ml)	TSH N/A	T4Tµg/dl	T4T-NI/B	hipot-real	Hipogonad.	LH (mU/ml)	FSH (mU/ml)	Cortisol (µg/dl)
1	M	45,2	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02	NI	3,18	B	S	S	<0,1	<0,1	1,42
2	M	103	B	N	0,28	0,28	0,22	0,25	0,18	0,42	NI	4,23	B	S	S	1,08	0,26	7,96
3	M	<25	B	N	0,06	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	2,8	NI	4,43	B	S	S	0,42	1,61	9,24
4	M	212	NI	S	14,6	0,1	<0,05	0,68	14,6	1,17	NI	5,56	NI	N	N	1,22	1,51	6,88
5	M	27,6	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,069	NI	7,47	NI	S	S	1,1	1,96	<1,0
6	M	<25	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	7,34	A	3,05	B	S	S	0,11	0,56	2,64
7	M	34,8	B	N	0,1	0,1	0,08	0,08	0,06	9,8	A	1,94	B	S	S	<0,1	<0,1	1,22
8	M	32,4	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,026	NI	3,32	B	S	S	0,13	0,3	1,19
9	M	68,5	B	N	0,48	0,48	0,21	0,21	0,26	2,29	NL	3,09	B	S	N	1,84	2,84	10,1
10	M	307	NI	S	>40	0,14	0,26	27,6	>40	1,98	NI	8,08	NI	N	N	2,52	5,27	13,7
11	M	60	B	N	0,15	0,09	0,1	0,15	0,07	0,295	NI	1,86	B	S	S	0,27	0,13	6,34
12	M	47,6	B	N	0,08	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	3,97	NI	6,56	NI	N	N	4,78	1,24	8,87
13	M	75,2	B	N	0,61	<0,05	<0,05	0,25	0,61	2,82	NI	3,8	B	S	N	1,91	2	6,51
14	M	234	N	S	11,6	<0,05	<0,05	7,88	11,6	1,38	NI	7,27	NI	N	N	4,51	1,67	12,3
15	M	112	B	S	15,5	<0,05	<0,05	3,66	15,5	3,42	NI	6,14	NI	N	N	2,24	2,51	10,9
16	M	131	B	N	3,78	0,06	<0,05	0,96	3,78	3,41	NI	5,57	NI	N	N	3,35	8,25	13,2
17	M	94,3	B	N	1,12	0,35	0,2	0,59	1,12	1,63	NI	3,12	B	S	N	1,9	4,15	8,32
18	M	30,1	B	N	0,1	<0,05	<0,05	0,06	0,1	12,5	A	3,34	B	S	S	0,12	0,84	6,16
19	M	<25	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,053	NI	5,41	NI	S	S	<0,1	0,12	4,02
20	M	<25	B	N	0,12	0,12	0,09	0,09	0,07	10,8	A	1,8	B	S	S	<0,1	<0,1	3,03
21	M	66,9	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,018	NI	6,12	NI	S	S	0,1	<0,10	<0,1
22	M	154	NI	S	12	3,69	10,4	12	10,2	0,703	NI	7,5	NI	S	N	5,07	5,63	13,6
23	M	269	NI	S	13,1	0,08	0,05	13,1	10,5	1,1	NI	6,51	NI	N	N	1,27	2,53	12,5
24	M	43,6	B	N	0,08	0,05	0,06	<0,05	0,08	<0,004	NI	10,2	NI	S	S	<0,1	0,11	4,44
25	M	160	NI	S	39,2	<0,05	<0,05	10,9	39,2	4,82	NI	6,29	NI	N	N	5,3	5,84	17,6
26	M	40	B	N	0,09	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,005	NI	9,75	NI	S	S	<0,1	<0,1	1,78
27	M	150	NI	N	2,4	2,4	0,77	1,04	1,65	3,73	NI	5,52	NI	N	N	2,92	4,66	16,6
28	M	41,3	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	2,24	NI	6,38	NI	N	S	2,58	5,55	7,79
29	M	46,2	B	N	0,15	0,15	0,09	<0,05	<0,05	0,14	NI	6,91	NI	S	S	0,79	1,43	10,4
30	M	130	B	N	0,17	0,09	0,17	0,16	0,13	1,25	NI	7,1	NI	N	N	4,75	5,33	20,1
31	M	630	NI	S	13,9	0,07	1,83	13,9	12,6	1,45	NI	7	NI	N	N	4,66	8,32	12,71
32	M	40,2	B	N	4,93	0,13	0,12	1,51	4,93	0,443	NI	5,46	NI	N	N	2,11	0,71	20,4
33	F	221	NI	S	5,62	0,28	0,21	4,96	5,62	0,554	NI	6,1	NI	N	N	2,35	3,1	6,06
34	F	64,9	B	N	1,24	0,2	0,11	0,14	1,24	2,08	NI	9,17	NI	S	N	<0,1	0,4	19,7
35	F	37,6	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	7,24	A	1,72	B	S	S	<0,1	0,19	3,85
36	F	315	NI	S	17,8	4,3	1,22	9,7	17,8	3,43	NI	7,51	NI	N	N	5,45	6,01	10,9
37	F	235	NI	S	5,04	0,18	0,16	3,27	5,04	1,36	NI	7,34	NI	N	N	1,07	0,65	10,5
38	F	165	B	N	1,76	0,23	0,4	1,76	0,67	0,2	NI	7,09	NI	N	N	7,71	6,46	13,5
39	F	41,7	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	1,32	NI	7,33	NI	N	S	3,44	4,1	8,79
40	F	35,8	B	N	0,05	0,05	<0,05	<0,05	0,06	0,024	NI	9,71	NI	S	S	<0,1	<0,1	3,31
41	F	32,2	B	N	0,2	<0,05	<0,05	<0,05	0,2	0,11	NI	5,55	NI	S	N	6,89	2,43	7,97
42	F	41,5	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,009	NI	8,44	NI	S	S	<0,1	<0,1	9,45
43	F	97,4	B	N	0,53	0,53	0,53	0,47	0,51	0,041	NI	9,93	NI	S	S	0,23	0,32	3,08
44	F	36,8	B	N	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,01	NI	7,81	NI	S	S	<0,1	<0,1	7,99
45	F	120	B	N	4,7	3,4	4,7	3,1	2,6	1,8	NI	6	NI	N	N	0,6	2,1	12,6
46	F	419	NI	S	7,5	0,1	0,2	4,1	7,5	1,4	NI	7,5	NI	N	N	10	5,1	12,3
47	F	203	NI	N	4,59	3,74	0,58	1,87	4,59	0,5	NI	7,3	NI	N	N	4,11	5,3	13

N.º	Sexo	Cortisol NI/B	hipocort-real	PRL (ng/ml)	PRL NI/B	Testost. (ng/dl)	Testost.NI/B	Estradiol (pg/ml)	GHD	MPHD	GHD- Isol.	Reposição	GI-0 (ng/dl)	GI-20	GI-40	GI-60
1	M	B	S	10,1	NI	547	NI		S	S	N	N	98	56	46	65
2	M	NI	N	3,33	NI	482	NI		S	S	N	P	90	29	25	49
3	M	NI	N	8,99	NI	<20	B		S	S	N	N	83	21	33	27
4	M	NI	N	7,12	NI	431	NI		N				85	42	35	52
5	M	B	S	<0,5	B	141	B		S	S	N	S	84	34	31	31
6	M	B	S	22,8	NI	<20	B		S	S	N	N	80	22	34	50
7	M	B	S	21,8	NI	1154	NI		S	S	N	P	84	34	31	31
8	M	B	S	6,42	NI	116	B		S	S	N	N	84	28	45	48
9	M	NI	N	4,05	NI	722	NI		S	N	S		114	35	41	58
10	M	NI	N	6,1	NI	409	NI		N				95	44	52	77
11	M	NI	N	4,25	NI	145	B		S	S	N	N	101	44	40	71
12	M	NL	N	5,34	NI	594	NI		S	N	S		89	32	39	44
13	M	NI	N	2,91	NI	385	NI		S	S	N	N	85	11	25	47
14	M	NI	N	11,1	NI	530	NI		N				91	46	58	69
15	M	NI	N	8,08	NI	372	NI		N				88	40	62	68
16	M	NI	N	13,4	NI	287	NI		S	N	S		100	20	49	55
17	M	NI	N	5,48	NI	1031	NI		S	S	N	N	84	12	27	32
18	M	NI	N	12,4	NI	<20	B		S	S	N	N	86	18	45	42
19	M	B	S	4,11	NI	128	B		S	S	N	S	86	39	47	40
20	M	B	S	6,21	NI	<20	B		S	S	N	N	91	21	43	49
21	M	B	S	27,9	NI	565	NI		S	S	N	S	79	40	46	50
22	M	NI	N	5,26	NI	950	NI		N				90	21	28	52
23	M	NI	N	4,5	NI	574	NI		N				82	28	70	71
24	M	B	S	5,99	NI	> 1600	NI		S	S	N	S	81	17	40	43
25	M	NI	N	11	NI	412	NI		N				89	28	41	50
26	M	B	S	60,6	NI	354	NI		S	S	N	S	82	41	47	57
27	M	NI	N	8,41	NI	419	NI		S	S	N	S	103	85	48	86
28	M	NI	N	1,86	NI	194	B		S	S	N	N	80	33	56	70
29	M	NI	N	14,1	NI	374	NI		S	S	N	S	84	33	43	33
30	M	NI	N	6	NI	303	NI		S	N	S		81	30	66	80
31	M	NI	N	8,12	NI	488	NI		N				83	25	53	57
32	M	NI	N	6,41	NI	860	NI		S	N	S		88	42	48	55
33	F	NI	N	5,38	NI			58,6	N				80	29	43	56
34	F	NI	N	6,02	NI			<20	S	S	N	S	81	35	31	62
35	F	B	S	10,4	NI			<20	S	S	N	N	81	23	33	38
36	F	NI	N	6,17	NI			<20	N				94	12	39	45
37	F	NI	N	5,39	NI			35,7	N				87	40	57	73
38	F	NI	N	2,1	NI			<20	S	N	S		99	67	47	77
39	F	NI	N	4,99	NI			<20	S	S	N	N	91	29	33	56
40	F	B	S	5,77	NI			<20	S	S	N	S	85	26	37	48
41	F	NI	N	7,85	NI			97,7	S	S	N	S	87	54	10	14
42	F	NI	N	15,8	NI			105	S	S	N	S	59	65	30	42
43	F	B	S	33,2	NI			<20	S	S	N	S	94	45	60	55
44	F	NI	N	0,71	B			<20	S	S	N	S	82	24	38	47
45	F	NI	N	8,5	NI			25	S	N	S		83	41	40	101
46	F	NI	N	11,9	NI			40,3	N				79	40	55	72
47	F	NI	N	22,5	NI			38	N				59	17	39	72

NOTA: R - Retestagem; NI - Normal; B - Baixo; A - Alto; P - Parcial; S - Sim; N - Não.

**APÊNDICE 6**  
**RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS EXAMES LABORATORIAIS**  
**DOS PACIENTES RECONVOCADOS PARA RETESTAGEM**

Paciente	IFG-1 <sup>(1)</sup> (ng/ml)	T4T <sup>(1)</sup> (µg/dl)	Testost. <sup>(1)</sup> (ng/dl)	Estradiol <sup>(1)</sup> (pg/ml)	Pico GH <sup>(1)</sup> (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	T4T (µg/dl)	Testosterona (ng/dl)	Estradiol (pg/ml)	Pico GH (ng/ml)	Gl-B (mg/dl)	Gl-20'	Gl-40'	Gl-60'
1	45,2	3,18	547		0,05	28,4	10,9	443		0,1	82	50	40	53
2	103	4,23	482		0,28	61,4	12,3	443		0,1	78	44	6	
3	25	4,43	20		0,06	38	5,14	393		0,1	82	44	33	43
7	34,8	1,94	1154		0,1	39,4	8,8	453		0,31	84	34	31	31
9	68,5	3,09	722		0,48	72,9	7,36			0,8	81	13	31	37
11	60	1,86	145		0,15	93,2	6,58	382		0,1	76	38	51	67
13	75,2	3,8	385		0,61	99,2	9,29			2,6	90	17	44	52
17	94,3	3,12	1031		1,12	65,6	8	901		2,9	92	25	41	55
18	30,1	3,34	20		0,1	39,8	5,37	623		0,1	86	29	55	48
35	37,6	1,72		20	0,05	46,6	20,7		62,4	0,1	79	18	32	41

(1) Exames realizados sem reposição adequada de L-tiroxina e(ou) esteróides sexuais.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**

**CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA  
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**





Curitiba, 11 de agosto de 2005.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Julienne Angela Ramires de Carvalho**  
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO AUXOLÓGICA E REAVALIAÇÃO DO EIXO GH-IGF-1 EM ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA, TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de julho de 2005. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0088.0.208.000-05**  
**Protocolo CEP: 1063.102/2005-07**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do primeiro relatório: 11 de fevereiro de 2006.**

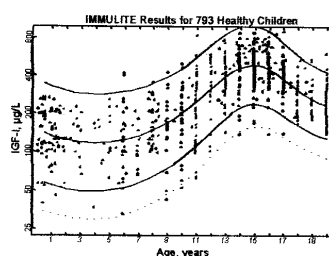
Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Renato", is positioned above the printed name of the signatory.

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

**ANEXO 2**  
**VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS**  
**FORNECIDOS PELO FABRICANTE**

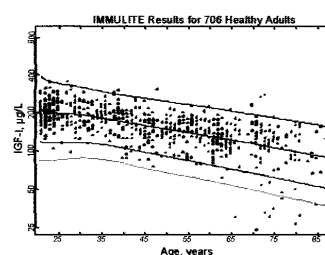
## IGF-I Pediatric Data



## IGF-I Pediatric Reference Ranges

Age, y	IGF-I, ng/mL		
	Median	Central 95% Range	0.1%ile
1	134	55 – 327	33
2	125	51 – 303	31
3	119	49 – 289	30
4	118	49 – 283	29
5	119	50 – 286	30
6	124	52 – 297	31
7	134	57 – 316	34
8	148	64 – 345	39
9	169	74 – 388	46
10	200	88 – 452	55
11	247	111 – 551	70
12	315	143 – 683	91
13	395	183 – 850	118
14	462	220 – 972	143
15	486	237 – 996	157
16	452	226 – 903	152
17	376	193 – 731	132
18	308	163 – 584	112
19	261	141 – 483	99
20	232	127 – 424	89

## IGF-I Adult Data



## IGF-I Adult Reference Ranges

Age, y	IGF-I, ng/mL		
	Median	Central 95% Range	0.1%ile
21-25	203	116 – 358	84
26-30	196	117 – 329	87
31-35	188	115 – 307	87
36-40	176	109 – 284	83
41-45	164	101 – 267	76
46-50	154	94 – 252	70
51-55	144	87 – 238	65
56-60	135	81 – 225	60
61-65	126	75 – 212	55
66-70	118	69 – 200	51
71-75	110	64 – 188	47
76-80	102	59 – 177	43
81-85	95	55 – 166	40

## IGF-I Tanner Stage Reference Ranges

Tanner Stage	IGF-I, ng/mL	
	Median	Central 95% Range
Combined, n = 421		
1	156	53 – 332
2	236	84 – 431
3	410	114 – 773
4	546	217 – 843
5	417	147 – 842
Male, n = 226		
1	159	49 – 342
2	269	115 – 428
3	412	145 – 760
4	504	244 – 787
5	408	143 – 859
Female, n = 195		
1	152	63 – 279
2	190	75 – 420
3	406	94 – 765
4	577	192 – 861
5	422	171 – 814

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

## Limitation

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum

Ovulatory Cycles	n*	LH, mIU/mL	
		Median	Central 95%
Follicular Phase	54 (762)	4.6	1.1 – 11.6
Midcycle	54 (54)	39	17 – 77
Luteal Phase	54 (658)	4.3	ND – 14.7
Perimenstrual, ± 8 days	54 (959)	3.9	ND – 12.0

\*Number of subjects (total number of results)

Group	n	LH, mIU/mL	
		Median	Central 95%
Adult Males	135	2.4	0.8 – 7.6
<b>Adult Females:</b>			
Postmenopausal*	75	24.9	11.3 – 39.8
Oral Contraceptives	104	3.1	ND – 8.0

\*Preliminary

ND: Not detectable

See Menstrual Cycle Graph (Tables and Graphs section).

A cross-sectional study of pediatric fertility values performed with IMMULITE LH at a "wellness" clinic in the southwestern United States yielded the following results.

Group	Age (yr)	n	LH, mIU/mL	
			Median	Central 95%
Females	Cord	31	ND	
	0.1 – 1.5	46	0.7	ND – 2.3
	1.6 – 9	38	ND	ND – 1.3
Males	Cord	36	ND	ND – 3.6
	0.1 – 1.5	54	1.0	ND – 4.1
	1.6 – 9	46	ND	ND – 3.8
Combined	Cord	67	ND	ND – 3.5
	0.1 – 1.5	100	0.7	ND – 3.7
	1.6 – 9	84	ND	ND – 3.2

ND: Not detectable.

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

## Limitations

Because of pulsatile secretion, samples obtained within the same day from the same patient may fluctuate widely within the reference range, reflecting physiological variation rather than errors in technique or methodology.

The assay's crossreactivity to HCG is low and will not have impact under normal circumstances. However, for samples with very high levels of HCG, such as pregnancy samples, samples from trophoblastic disease or testicular cancer patients, LH may be falsely elevated due to crossreactivity to HCG.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

## Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in mIU/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

**Calibration Range:** up to 200 mIU/mL (WHO 1st IRP 68/40 and 2nd IS 80/552)

**Analytical Sensitivity:** 0.05 mIU/mL

**High-dose Hook Effect:**

None up to 85,000 mIU/mL.

**Precision:** Samples were assayed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates. (See "Precision" table.)

**Linearity:** Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

**Recovery:** Samples spiked 1 to 19 with four LH solutions (200, 400, 1,000 and 2,000 mIU/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

**Specificity:** The antibody is highly specific for LH. (See "Specificity" table.)

Reference ranges were generated using IMMULITE FSH (mono/poly) in a multinational study involving women in apparent good health (age: 16–44 years), who volunteered to have blood samples drawn, on a daily basis, throughout one complete ovulatory cycle. (Also see "Menstrual Cycle" Graph in Tables and Graphs section.)

FSH, mIU/mL				
Ovulatory Cycles	n*	Median	Central	95%
Follicular Phase	54 (762)	6.2	2.8 – 11.3	
Follicular Phase, Days 2 to 3	54 (108)	6.6	3.0 – 14.4	
Midcycle	54 (54)	13.6	5.8 – 21	
Luteal Phase	54 (604)	3.4	1.2 – 9.0	

\*Number of subjects (total number of results)

The table below summarizes results for adult males and (untreated) postmenopausal females from studies with IMMULITE FSH (mono/poly). The ranges for women on oral contraceptives and for postmenopausal women on ERT are based on the IMMULITE FSH assay's relationship to DPC's Coat-A-Count FSH IRMA.

FSH, mIU/mL				
Group	n	Median	Central	95%
Adult Males	135	3.8	0.7 – 11.1	
<b>Adult Females:</b>				
Postmenopausal*	76	90.5	21.7 – 153	
Postmenopausal (ERT)	16	27	9.7 – 111	
Oral Contraceptives	12	1.7	ND – 4.9	

\*Preliminary ND: not detectable

A cross-sectional study of pediatric fertility values performed with IMMULITE FSH (mono/poly) at a "wellness" clinic in the southwestern United States yielded the following results.

FSH, mIU/mL				
Group	Age (yr)	n	Median	Central 95%
Females	Cord	30	ND	
	0.1 – 3	57	2.3	0.11 – 13
	4 – 9	28	0.8	0.11 – 1.6
Males	Cord	37	0.24	ND – 1.2
	0.1 – 3	72	0.6	ND – 5.5
	4 – 9	31	0.23	ND – 1.9
Combined	Cord	67	0.11	ND – 1.1
	0.1 – 3	129	1.1	ND – 10
	4 – 9	59	0.5	ND – 1.8

ND: not detectable.

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

## Limitations

In certain cases of infertility, treatment with human gonadotropins poses a potential problem for the accurate measurement of FSH levels. The FSH that is administered can cause the patient to produce antibodies to FSH which will interfere directly with the assay.

Because of pulsatile secretion, samples obtained within the same day from the same patient may fluctuate widely within the reference range, reflecting physiological variation rather than errors in technique or methodology.

Because EDTA would have a significant effect on results, it should not be used as an anticoagulant.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

**Chemiluminescent Substrate:** Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

**Water:** Use distilled or deionized water.

### Materials Supplied

Components are a matched set. The barcode labels are needed for the assay.

#### Proclatin Test Units (LPR1)

Each barcode-labeled unit contains one bead coated with monoclonal murine anti-proclatin antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

**LKPR1:** 100 units. **LKPR5:** 500 units.

Allow the Test Unit bags to come to room temperature before opening. Open by cutting along the top edge, leaving the ziplock ridge intact. Reseal the bags to protect from moisture.

#### Proclatin Reagent Wedge (LPR2)

With barcode, 6.5 mL mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-proclatin antibody in buffer. Store capped and refrigerated: stable at 2–8°C until expiration date. Recommended usage is within 30 days after opening when stored as indicated.

**LKPR1:** 1 wedge. **LKPR5:** 5 wedges.

#### Proclatin Adjustors (LPR4, LPRH)

Two vials (Low and High), of lyophilized human prolactin in a serum/buffer matrix. Reconstitute each vial with 2.0 mL distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. Aliquot and freeze. Stable at –20°C for 60 days after reconstitution. **LKPR1:** 1 set. **LKPR5:** 2 sets.

IMMULITE Prolactin

### Kit Components Supplied Separately

#### Proclatin Sample Diluent (LPR3)

For the manual dilution of patient samples. 25 mL of a prolactin-free serum/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days or for 6 months (aliquotted at –20°C).

**LSUBX:** Chemiluminescent Substrate

**LPWS2:** Probe Wash Module

**LKPM :** Probe Cleaning Kit

**LCHK-y:** Sample Cup Holders (barcoded)

**LSCP:** Sample Cups (disposable)

**LSCC:** Sample Cup Caps (optional)

**CON6:** Tri-level, multi-constituent control

Also Required

Sample transfer pipets, distilled or deionized water, controls.

### Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE Operator's Manual.

See the IMMULITE Operator's Manual for: preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Visually inspect each Test Unit for the presence of a bead before loading it onto the system.

#### Recommended Adjustment Interval:

4 weeks.

**Quality Control Samples:** Use controls or sample pools with at least two levels (low and high) of prolactin.

### Expected Values

Based on its relationship to DPC's Coat-A-Count Prolactin IRMA, the assay can be expected to have the following preliminary reference range for men.

Group	n	Median	95% Range
Adult Males	19	6.2 ng/mL 131 mIU/L	2.5 – 17 53 – 360

A study<sup>17</sup> performed with IMMULITE Prolactin yielded the following reference range for women.

### Limitation

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC: Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.]

Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

As summarized in DPC's technical report ZB157,<sup>18</sup> in a study which followed normal ovulating women on a daily basis

throughout one complete cycle, somewhat higher values were obtained—an outcome consistent with the increasingly stressful sample collection process entailed by the study design.

A cross-sectional study of pediatric fertility values performed with IMMULITE Prolactin at a "wellness" clinic in the southwestern United States yielded the following results.

		Prolactin, ng/mL		Central 95%	
Group	n	Median	95% Range	Group	n
Females	115	9.4 ng/mL 199 mIU/L	1.9 – 25 40 – 530	Cord	28
Males	115	9.4 ng/mL 199 mIU/L	1.9 – 25 40 – 530	Cord	28
Combined	115	9.4 ng/mL 199 mIU/L	1.9 – 25 40 – 530	Cord	28

### Performance Data

See Tables and Graphs for data representative of the assay's performance. Results are expressed in ng/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

#### Conversion Factor:

ng/mL × 21.2 → mIU/L

**Calibration Range:** Up to 150 ng/mL (3,180 mIU/L) [3<sup>18</sup> IS 84/500].

**Analytical Sensitivity:** 0.5 ng/mL (11 mIU/L).

**High-dose Hook Effect:** None up to 22,000 ng/mL.

**Intraassay Precision (Within-Run):** Statistics were calculated for samples from the results of 20 replicates in a single run. (See "Intraassay Precision" table.)

**Interassay Precision (Run-to-Run):** Statistics were calculated for samples assayed in 26 different runs. (See "Interassay Precision" table.)

**Linearity:** Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

**Recovery:** Samples spiked 1 to 19 with three prolactin solutions (129, 270 and 610 ng/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

IMMULITE Prolactin

## Expected Values

Based on its relationship to DPC's IMMULITE Estradiol (see Method Comparison), the assay can be expected to have essentially the same reference ranges.

Reference ranges were generated using IMMULITE Estradiol in a multi-national study involving women in apparent good health (age: 16 – 44 years), who volunteered to have blood samples drawn, on a daily basis, throughout one complete ovulatory cycle. (See "Menstrual Cycle Graph.")

Ovulatory Cycles	n*	Estradiol, pg/mL	
		Median	Central 95%
Follicular Phase	54 (708)	42	ND – 160
Follicular Phase, Days 2 to 3	54 (108)	31	ND – 84
Periovulatory, ± 3 days	54 (378)	133	34 – 400
Luteal Phase	54 (604)	93	27 – 246

\*Number of subjects (total number of results)

Ovulatory Cycles	n*	Estradiol, pmol/L	
		Median	Central 95%
Follicular Phase	54 (708)	154	ND – 587
Follicular Phase, Days 2 to 3	54 (108)	114	ND – 308
Periovulatory, ± 3 days	54 (378)	489	124 – 1,468
Luteal Phase	54 (604)	343	101 – 905

\*Number of subjects (total number of results)

Another study performed with IMMULITE Estradiol yielded the following results.

Group	n	Estradiol, pg/mL		
		Mean	Median	90% Range
Adult males	50	30.5	29.7	ND – 56
Adult females:				
Untreated Postmenopausal	27	ND	ND	ND – 30
Treated Postmenopausal	27	ND	ND	ND – 93
Oral Contraceptives	61	35.2	24.5	ND – 102

ND: not detectable.

Estradiol, pmol/L

Group	n	Mean	Median	90% Range
Adult males	50	112	109	ND – 206
Adult females:				
Untreated Postmenopausal	27	ND	ND	ND – 110
Treated Postmenopausal	27	ND	ND	ND – 341
Oral Contraceptives	61	129	90	ND – 374

ND: not detectable.

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

## Limitations

**Pregnancy Samples:** Exercise caution when assaying pregnancy samples, since estradiol levels may be high enough to interfere.

**Neonatal Samples:** The assay has not been validated for use on neonatal samples. Crossreacting steroids, including estradiol, circulating at high concentrations during this period may cause spuriously elevated results.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

## Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in pg/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on